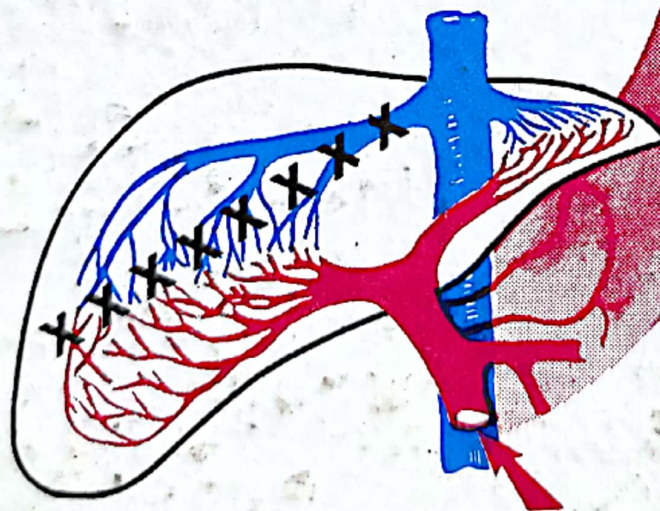




ENCEFALOPATIA PORTALĂ



GH. MARDARE

ENCEFALOPATIA PORTALĂ

Capitolul I

INTRODUCERE	11
ELEMENTE DE ANATOMIE ȘI FIZIOLOGIE A NEURONULUI	12
ELEMENTE DE BIOCHIMIE A NEURONULUI	13
a) Glucoză	14
b) Aminoacizi	15
c) Lipidele	16
d) Serotonina	17
e) Histamina	18
f) Acetilcolina	19
g) Adrenalină	20
FIZIOPATOLOGIA ENCEFALOPATIEI PORTALE	21
a) Hipertensiune portală	22
b) Intoxicarea hepato-encefalică	23

Capitolul II

REZULTATE CLINICE ȘI EXPERIMENTALE ÎN ENCEFALOPATIA PORTALĂ	43
I. Rezultate clinice	43
a) Semnificația fiziopatologică a encefalopatiei	43
b) Simptomele de declanșare de urgență	44
c) Simptomele de declanșare de urgență în animale	45
d) Hipertensiunea arterială	46



—16

EDITURA JUNIMEA

IAȘI ● 1979

CUPRINS

CUVÎNT ÎNAINTE	7
Capitolul I	
ISTORIC	11
ELEMENTE DE ANATOMIE ȘI FIZIOLOGIE A NEURONULUI	14
ELEMENTE DE BIOCHIMIE A NEURONULUI	20
a) Glucoza	20
b) Aminoacizii	22
c) Lipidele	24
d) Serotonina	25
e) Histamina	26
f) Acetilcolina	27
g) Adenozintrifosfatul	28
FIZIOPATOLOGIA ENCEFALOPATIEI PORTALE	29
a) Hipertensiunea portală	29
b) Insuficiența hepato-celulară	34
Capitolul II	
CERCETĂRI CLINICE ȘI EXPERIMENTALE ÎN ENCEFALOPATIA PORTALĂ	45
1. Modificări biochimice	45
a) Semnificația fiziopatologică a amoniacului	47
b) Acțiunea sărurilor de amoniu asupra activității electrice cerebrale la animale	48
c) Hipokaliemia ciroticilor	57
d) Rolul aminoacizilor în encefalopatia portală	60
e) Rolul serotoninei în patogeneza encefalopatiei portale	68

f) Hipergamaglobulinemiile ciroticilor	76
2. Modificări gazometrice	83

Capitolul III

ASPECTE CLINICE, BIOELECTRICE ȘI MORFOPATOLOGICE

1. Aspecte clinice	97
Encefalopatia porto-cavă chirurgicală	106
2. Aspecte bioelectrice	108
3. Aspecte morfopatologice	116

Capitolul IV

TRATAMENTUL ENCEFALOPATIEI PORTALE

1. Măsuri terapeutice cu caracter general	125
2. Măsuri terapeutice cu caracter special	126
a) Tratamentul hemoragiei digestive	126
b) Tratamentul intoxicației amoniacale	130
c) Tratamentul ascitei cirotice	134
d) Tratamentul hipersplenismului	137
e) Refacerea ciclului ureogenetic	137
f) Sedarea bolnavului cirotic	138
g) Tratamentul comei	138

BIBLIOGRAFIE

CUVINT ÎNAINTE

Una din problemele de bază ale patologiei hepatice, care concentrează în mod deosebit atenția cercetătorilor în ultimul deceniu, o constituie studiul hepatitelor cronice și cirozelor hepatice, afecțiuni care ridică o problemă deosebit de importantă la noi în țară, cât și pe plan mondial, prin frecvența și prognosticul lor sever.

În majoritatea cazurilor, ele sînt sechele ale hepatitelor virotice produse prin inoculare și într-o proporție redusă sînt consecințe ale alcoolismului și altor factori toxici, infecțioși sau carențiali.

În numeroase studii, referitoare la răsunetul cerebral al acestor afecțiuni, s-au izolat diverse tipuri și aspecte particulare, s-au identificat forme nozologice noi, s-au dat acestor tulburări diferite denumiri și explicații patogenetice. Paralel cu noțiunile noi cîștigate, au apărut însă și o serie de date și opinii contradictorii, concepții divergente. Imensa literatură, care a apărut în ultimii ani în acest domeniu, a creat o nebulozitate în idei, în care se poate rătăci chiar un medic documentat cu cunoștințe solide de hepatologie. Sarcina pe care o implică realizarea unei asemenea lucrări, intitulată „encefalopatia portală”, este, desigur, foarte dificilă, cu atît mai mult cu cît în literatura medicală românească, cît și în literatura de specialitate mondială, lipsesc lucrări de genul acesta, cu caracter monografic, adresate unui asemenea studiu, care să realizeze o concepție unitară clinică, explorativă și terapeutică.

În lucrarea de față, se încearcă, pe baza unei ample documentații din literatura de specialitate și prin contribuția propriilor cercetări, efectuate în Clinica a II-a medicală a Spitalului

nr. 1 Iași, adîncirea problemei studiate, oferindu-se cititorului, nu numai o trecere în revistă a ideilor, a noțiunilor, a concepțiilor actuale, ci, mai ales, un tablou selectiv al lor, într-o eșalonare după valoare, importanță, veracitate, fără a avea pretenția de a rezolva cu aceasta problema patogenezei encefalopatiei portale.

Coroborarea datelor oferite de diverse metode explorativ-niste cu cele clinice, anatomo-patologice și terapeutice, oferă lucrării de față caracterul unei monografii, care se adresează studenților în medicină din ultimii ani, medicilor de medicină generală, interniştilor, neurologilor, psihiatrilor și infecţioniştilor.

Cartea cuprinde patru părți. Prima parte conține un scurt istoric al cercetărilor întreprinse pînă în prezent asupra corelațiilor dintre ficat și creier, date sumare de anatomie, fiziologie și biochimie a neuronului, necesare pentru înțelegerea problemei tratate. Sînt prezentate considerații fiziopatologice asupra sindromului hipertensiunii portale care stau la baza dezechilibrului hidroelectrolitic și acidobazic, a hepatomegaliilor și a anemiei ciroticului.

În partea a doua sînt inserate cunoștințele actuale oferite de literatura medicală cu referire la corelațiile hepato-encefalice din cursul hepatitelor cronice și a cirozelor hepatice, pe plan biochimic, gazometric, electroencefalografic și histo-patologic, care pe alocuri apar controversate.

Partea a treia cuprinde rezultatele cercetărilor personale pe loturi de bolnavi cu hepatite cronice și ciroze hepatice, urmăriți în staționar și controlați periodic din punct de vedere clinic, biologic, electrofiziologic și histo-patologic.

Partea a patra cuprinde premisele de tratament patogenetic al encefalopatiei portale. Complexitatea mecanismelor de producere a acestui sindrom neuropsihic la bolnavii cu hepatite cronice și ciroze hepatice fac dificilă trasarea unor concluzii categorice asupra diferitelor aspecte ale problemei.

Bibliografia folosită în elaborarea lucrării dă posibilitatea cititorului să poată aprecia dimensiunea interesului pe care îl prezintă problema tratată pe plan mondial.

La realizarea acestei monografii, am avut sprijinul neprecu-
pețit al Laboratorului de biochimie al Clinicii a II-a medicale
Iași, al Laboratorului de electroencefalografie și anatomie pato-
logică al Spitalului de neuro-psihiatrie Iași și al Clinicii I chi-
rurgicale Iași, în care s-au efectuat splenoportografiile. Mulțumesc,
pe această cale, tuturor acelor care au avut amabilitatea să cola-
boreze la realizarea lucrării

AUTORUL

Capitolul I

ISTORIC

Încă din antichitate ni s-au transmis date asupra relațiilor dintre ficat și creier. În concepția populară a vechii Elade, pare să fi fost cunoscute anumite relații între ficat și psihic, de atunci datînd termenul de melancolie. În medicina vechii Chine, singele hepatic era considerat drept sediul sufletului. În epoca hipocratică (460—370 î.e.n.), se întîlnesc primele observații asupra tulburărilor neuropsihice din coma hepatică. Într-o culegere de lucrări medicale din biblioteca din Alexandria, datînd din secolul al III-lea î.e.n., s-a găsit observația unui caz, referitoare la encefalopatia hepatică terminală, redată cu toată simptomatologia tipică acestei stări patologice (142):

„Omul care lucra aproape de grădina lui Anaxim avea de mult timp o apăsare în regiunea hipocondrului drept și un abdomen hidropic. Pielea sa era subțire, uscată, iar limba avea culoarea zmeurei. În cursul nopții îi curse puțin sînge curat din nara dreaptă, scaunele fură normale, dar urinale erau subțiri, cu nurași fini ca sperma. În ziua a 3-a scaunele au devenit negre, apoase, lucitoare și fetide. În ziua a 4-a avu cîteva vărsături ruginii. Splina era tumefiată. Ziua, bolnavul a avut amețeli; noaptea nu dormi și avu halucinații de tot felul. După ce i se aplică un supozitor evacuu scaune negre. În ziua a 7-a nu a apărut criza; extremitățile deveniră livide și reci; starea se agravă. Muri în ziua a 8-a în comă. Bolnavul era în vîrstă de 42 ani“.

Această observație redă cu lux de amănunte stadiul final de encefalopatie hepatică a unei ciroze, descriere care își păstrează valabilitatea și în zilele noastre.

În secolul al XVII-lea, Morgani descrie ca o complicație a epidemiei de icter, la un senator venețian Gaspar Lombria, existența unui ficat mic, splină mare și ascită (142).

Descrierea modernă a comei hepatice este făcută în 1877 de către Lancereaux și Frerichs, care diferențiază simptomele psihice terminale ale insuficienței hepatice de semnele obișnuite ale cirozei.

Cercetătorii Bright, Buld, Frerichs (cit. de 144) au îmbogățit faptele de observație cu metode experimentale, încercând să dea o explicație fiziopatologică acestor tulburări. Frerichs, injectând bilă intravenos unui câine, a emis ipoteza că tulburările cerebrale ar fi consecința perturbărilor chimice din cursul suferinței ficatului.

O serie de alte lucrări experimentale, precum și cele ale lui Pavlov cu fistula Eck (242), au demonstrat că tulburările de comportament, convulsiile și coma sînt datorate regimului alimentar carnat, administrat acestor câini supuși experimentului. Pavlov a arătat, de asemenea, rolul pe care îl are amoniacul asupra sistemului nervos central. Administrînd săruri de amoniu în doze mai mari, a produs convulsii, salivă, mi-driază; în doze numai de 0,05 g/kg corp, a obținut somnolență și ataxie. Administrarea citratului de amoniu și a acidului carbonic în doze toxice, unui animal sănătos, a reprodus simptomatologia intoxicației cu carne a cîinilor cu fistulă Eck.

De asemenea, numeroase alte experiențe, ca excluderea ficatului prin extirpare sau ischemierea prin ligatura arterei și venei hepatice, au scos în evidență rolul ficatului în determinarea tulburărilor neuropsihice.

Krebs și Henseleit (1930—1932) au adus o deosebită contribuție asupra neutralizării amoniacului la nivelul ficatului, prin integrarea sa în ciclul ureogenetic (216).

Van Caulaert și colab. (85), (86) au fost primii autori care au constatat tulburări neuropsihice la ciroșicii tratați cu săruri de amoniu. Aceste observații au fost reluate și amplu dezvoltate în 1952 de Philipps, Schwartz (280) și Stahl (296).

Adams și Foley (4), făcînd descrierea clinică a comei hepatice în 1953, subliniază importanța semiologică a „flapping-tremorului” și rigidității opoziționale.

Sherlock și colab. (286) individualizează, în 1954, și descriu conceptul „encefalopatiei porto-cave”, dezvoltat odată cu noțiunea de intoxicație amoniacală; acest concept a avut meritul

de a regrupa numeroase fapte clinice și biologice într-o doctrină unică, avînd implicații terapeutice și profilactice, suscitînd interesul multor cercetători în acest vast domeniu al patologiei hepatice (17), (49), (71), (72), (121), (151), (153).

Odată cu practicarea anastomozelor porto-cave în hipertensiunea portală, frecvența encefalopatiei hepato-portale a crescut, îmbogățind cu noi achiziții patologia hepatică.

De o importanță deosebită pentru relația fiziopatologică dintre ficat și encefal sînt o serie de lucrări, care atestă tulburările metabolice, biochimice și bioelectrice, întîlnite în cursul unor afecțiuni neuropsihice. Astfel sînt cunoscute perturbările metabolismului hepatic ce apar în cursul schizofreniei (337) ca : modificări ale proteinelor plasmatice (129), ale amoniemiei (22), precum și alte modificări ale metabolismului proteic.

Există, de asemenea, unele maladii ale sistemului nervos central care afectează în special vîrsta copilăriei și care sînt în legătură cu tulburările metabolismului hepatic. Dintre acestea se pot cita : maladia Wilson, care are la bază o perturbare a metabolismului cuprului ; icterul nuclear la prematuri cu deficiențe în conjugarea bilirubinei (112) și tezurismozele copilăriei, cauzate de lipsa congenitală a unor fermenți din ficat. Cercetările electroencefalografice întreprinse în aceste afecțiuni atestă corelația fiziopatologică dintre ficat și encefal (138), (168).

Congresul internațional de neurologie și electroencefalografie de la Roma (1961) a dat o largă amploare dezbaterilor referitoare la suferințele cerebrale din cadrul sindromului hipertensiunii portale (55), (150).

Simpozionul internațional de la Bad-Ragaz (1967) la care au participat numeroși hepatologi ca Popper, Schaffner, Abbot, Léger și alții (77), (134), (218), (325) a dezbătut problema clinicii și terapiei hipertensiunii portale ca fiind una din cele mai actuale, care preocupă lumea medicală mondială.

Metodele moderne de explorare a ficatului și a axului venos spleno-portal, ca scintigrafia, splenoportografia, limfografia izotopică, teste enzimaticе, imunologice etc., alături de criteriile histopatologice, au dus la aprofundarea cunoștințelor în domeniul encefalopatiei hepato-portale.

Preocupările școlii medicale românești în acest domeniu au fost concretizate în cadrul simpozionului republican de

gastro-enterologie București (1975) cu tema „Hipertensiunea portală”, unde s-au reunit interniști, chirurghi, pediatri și histopatologi, care au dezbătut diverse aspecte ale problemei.

Entitate cu prognostic infaust în evoluția unei ciroze, conceptul de „encefalopatie hepato-portală” poate fi dezvoltat sub forma unei monografii în condițiile unei investigații complexe.

Problema encefalopatiei hepatice sau hepato-portale interesează atât pe chirurghi, cât și pe interniști, deoarece ea solicită o rezolvare de urgență pentru a se evita instalarea comei hepatice ireversibile.

Cunoscută în literatura medicală sub diferite denumiri: encefalopatie hepatică (Thölen) (312), encefalopatie portală sistemică (Hurdle), (174) sau encefalopatie porto-cavă cronică (Sherlock) (285), ea are cadrul nozologic bine definit, cu o patogenie, simptomatologie și terapie adecvate.

ELEMENTE DE ANATOMIE ȘI FIZIOLOGIE A NEURONULUI

Ca orice entitate celulară, neuronul prezintă o citoplasmă, un nucleu și o peliculă periferică pe care unii autori o consideră membrană, iar alții, densificare periferică a citoplasmei, avînd o constituție lipoproteică (15).

Cu ajutorul metodelor histologice se constată în interiorul citoplasmei neuronului granulațiile cromatofile ale lui Nissl sau substanța tigroidă, dispozitive neurofibrilare, condriomul, aparatul reticular intern, centrul celular și pigmentul.

Prin tehnici speciale se pot constata, în interiorul neuronului, oxidazele. În unele regiuni se poate găsi fierul și glicogenul.

Granulațiile cromatofile ale citoplasmei sînt diseminate la baza de implantare a dendridelor și pe o porțiune de-a lungul lor, fiind absente la locul de implantare axonală și în lungul cilindraxului.

Kappers afirma că repartiția granulațiilor cromatofile în dendride și în neuron ar indica rolul important al acestora în metabolismul oxigenului.

După ipoteza lui Ehrlich (cit. de 15), substanța tigroidă are proprietatea de a înmagazina acest element. Dar semnificația acestor granulații rămîne oarecum obscură, cu toate cunoștințele adăugate în decursul timpului.

Dispozitivele neurofibrilare se pun în evidență în interiorul neuronului și al prelungirilor sale prin impregnări argente. Din cercetările lui Parker (cit. de 15), reiese că neurofibrilele sînt orientate paralel cu direcția de transport a materialului nutritiv în neuron, ele fiind deci un element de constituție, cu rol important în distribuția influențelor metabolice.

Colorația vitală cu albastru de metilen relevă că neurofibrilele cilindraxului și dendridele favorizează prin suprafața lor procesul de oxido-reducere, care se manifestă prin producerea de bioxid de carbon, reducerea albastrului de metilen și producerea de căldură. Așadar, rețeaua neurofibrilară este elementul histologic necesar conducerii influxului nervos.

Prin tehnici speciale se pun în evidență, în citoplasma neuronului, un condriom și un aparat reticular intern dispus, cu predilecție, între nucleu și conul de implantare al axonului.

Normal, diviziunile celulei nervoase în sistemul nervos central încetează odată cu viața extrauterină. Existența unui organit (centrul celular) în neuronul indivizibil sugerează și o altă funcție în afară de cea genetică.

În neuronii normali ai omului se pot găsi două feluri de pigmenți: pigmentul galben de uzură și pigmentul melanic.

Pigmentul galben de uzură, numit și lipocrom, ia naștere din oxidarea acizilor grași și crește în cantitate pe măsură ce animalul îmbătrînește, corespunzînd unei diminuări progresive a oxidazelor.

Pigmentul negru se pare că rezultă din acțiunea unui ferment oxidant asupra tirozinei sau asupra unei substanțe înrudite cu ea. Bogăția în pigment melanic coincide sau urmează diminuării oxidărilor celulare.

Oxidazele sînt repartizate în citoplasma neuronului și în dendride (15). Ele nu au putut fi puse în evidență în nucleu și axon. Sînt mai abundente în neuronii tineri. Fenomenele de regenerare nervoasă evoluează paralel cu creșterea oxidazelor.

Fierul intră în constituția unor formațiuni nevroxiale, aparținând complexului extrapiramidal.

Glicogenul se găsește în mod normal în corpul celulei nervoase în porțiunea proximală a dendridelor; lipsește în nucleu, în conul axonului și în axon. Repartiția glicogenului în neuron ar fi asemănătoare cu a oxidazelor.

Nucleul, al doilea element constituent al neuronului după citoplasmă, are o formă veziculară. În interiorul său prezintă unul sau mai mulți nucleoli; iar la periferie, o membrană perfect vizibilă. Nucleul celulei nervoase ia parte activă la procesele metabolice celulare.

Membrana neuronală nu este recunoscută de unii autori, în timp ce majoritatea îi admit existența (15). Ea protejează neuronul contra invaziei mediului extern și este formată dintr-un gel dens în constituția căruia intră substanțe lipoproteice.

Nevroglia, alcătuită din oligodendroglie, microglie și astrocite, formează un înveliș perineuronal. Unii autori recunosc existența unui spațiu perineuronal, care ar avea legături cu labirintul nevroglic al texturilor nervoase și cu circulația lichidiană perivasculară. Nevroglia, care reprezintă la nivelul sistemului nervos țesutul cel mai abundent, corespunde țesutului conjunctiv de la nivelul altor organe; ea are rol de susținere, izolare și în metabolism (nutriție și îndepărtarea metaboliților).

Studiul relațiilor dintre structură și funcție la nivelul neuronului nu s-a soldat cu rezultate edificatoare, deoarece procesele fiziologice din sistemul nervos și, în special, din scoarța cerebrală se efectuează cu viteze foarte mari, greu de surprins cu metodele curente de cercetare.

Cei peste 10 miliarde de neuroni din creier, conectați funcțional prin sinapse interneuronale axomatice și axodendrice, conduc influxul nervos pe diferite căi și cu viteze variate, datorită unor procese electrochimice complexe și diferențiate pentru o mare parte din numeroasele terminații neuronale.

Problema transmiterii chimice la nivelul sinapselor inter-neuronale, prin mecanismul depolarizării membranei postsinaptice de către acetilcolină, s-a complicat în ultimii ani. Ea prezintă un deosebit interes pentru mulți cercetători, fiind descoperite și alte substanțe biochimice active cu rol de mediator ai influxului nervos: catecholaminele, serotonina, acidul aminobutiric, substanța P etc.

Hyden (cit. de 160) a arătat că metabolismul diferențiat al creierului asigură apariția diferitelor forme de activitate cerebrală.

Într-o primă etapă, informația pleacă de la celulele organelor senzoriale și este recepționată de către celulele analizorului respectiv sub forma unor impulsuri modulare. Acestea schimbă compoziția ARN-ului.

În etapa a doua, ARN-ul modificat va sintetiza o albumină specifică.

Etapa a treia este reprezentată de disocierea moleculei proteice nou formate care, punând în libertate o fracțiune albuminică specifică, determină activarea și eliberarea mediatorului chimic la nivelul sinapsei.

În etapa a patra, descărcarea de substanță mediatoare în articulația sinaptică va permite excitației modulate să treacă de la o celulă la alta.

Așadar, conținutul în ARN și proteine din substanța nervoasă este strâns legat de nivelul ei funcțional.

Problema mecanismului intim al transmiterii sinaptice interneuronale a trecut în prezent din domeniul electrofiziologiei în acela al biochimiei. În felul acesta, mai multe substanțe chimice izolate din sistemul nervos cerebrospinal pot îndeplini rolul de mediator sinaptic central, fie ca mediatori chimici excitatori, fie ca mediatori chimici inhibitori.

La baza activității cerebrale se găsește formarea și transmiterea impulsului nervos. Impulsul nervos reprezintă propagarea de-a lungul axonului a unui curent electric ce se datorește gradientului de concentrație a ionilor de Na^+ și K^+ de o parte și de alta a membranei axonului, ionii fiind purtătorii curentului electric în celula vie.

Mecanismul conducerii impulsului nervos este interpretat pe baza așa-numitei teorii a membranei, prin care se presupune că fibra nervoasă este înconjurată de o membrană

semipermeabilă încărcată pozitiv în afară și negativ în interior.

Cînd un stimul atinge suprafața fibrei, permeabilitatea membranei pentru ioni este crescută, ceea ce duce la o modificare a distribuției acestora de o parte și de alta a membranei și la o depolarizare cu inversie de semn electric. În aceste puncte nervul devine electric negativ față de porțiunea inactivă a nervului imediat adiacentă. Se naște o diferență de potențial și o scurgere de curent între porțiunea activă și cea inactivă; curentul electric generat stimulează la rîndul său regiunea adiacentă și același proces se repetă, astfel încît porțiuni succesive ale membranei sînt activate și impulsul este propagat de-a lungul axonului.

Transmiterea excitației electrice este caracterizată din punct de vedere al procesului fizic ca o undă de depolarizare care se propagă de-a lungul nervului și care se manifestă ca un curent de acțiune. Deci, potențialul electric care se transmite de-a lungul axonului își are originea în distribuția inegală a ionilor de o parte și de alta a membranei.

Într-adevăr, sub acțiunea unui stimul, permeabilitatea membranei pentru ionul de Na^+ este mult mai crescută; intrarea sodiului în interiorul celulei produce o depolarizare suplimentară și crește mai mult afluxul său interior, în timp ce K^+ din interior trece în afară.

Acest schimb de Na^+ și K^+ între spațiul extra și cel intracelular constituie o sursă imediată a energiei de transmisie a impulsului nervos.

Membrana celulei nervoase este constituită dintr-o rețea de proteine și lipide, macromoleculele învecinate fiind în general unite prin legături de hidrogen. Aceste legături pot fi ușor și rapid modificate în funcție de condițiile de mediu.

După ipoteza lui F. Bergman (cit. de 292), modificările concentrației ionilor de H^+ duc la slăbirea acestor legături și la modificarea permeabilității membranei, iar revenirea permeabilității la normal se datorește restabilirii concentrației ionilor de H^+ inițiale. Reacția care ar regla aceste modificări ar fi aceea a scindării acetilcolinei în colină și acid acetic, sub acțiunea colinesterazei care este extrem de sensibilă la modificările de concentrație ale ionilor de H^+ . Excitația nervoasă fiind întovărășită de apariția mediatorilor chimici,

Nachmanson (cit. de 292) atribuie sistemului colinesterază-acetilcolină un rol de bază în transmiterea impulsului nervos.

Din cercetările lui Nachmanson reiese că viteza de scindare a acetilcolinei sub acțiunea colinesterazei cerebrale este extrem de mare și corespunde vitezei de propagare a impulsului nervos. Rezultă că sistemul acetilcolină-colinesterază are un rol esențial în modificarea permeabilității membranei axonului și deci în conducția curentului electric de-a lungul axonului prin următoarele procese chimice :

a) în repaos, acetilcolina se găsește în celulă legată de o proteină inactivă sub formă de depozit ;

b) sub acțiunea unui excitant, acetilcolina se desface din complexul cu proteine ;

c) acetilcolina eliberată acționează asupra unei proteine din membrana celulară, denumită proteina R-receptor al acetilcolinei, căreia îi modifică configurația. Această modificare structurală a proteinei R mărește permeabilitatea membranei pentru ionul de Na^+ și duce la generarea potențialului electric ;

d) revenirea proteinei receptor R al acetilcolinei la structura sa normală prin desfacerea acetilcolinei din complexul „acetilcolină receptor“ sub acțiunea colinesterazei, duce la starea de permeabilitate a membranei în sensul restabilirii echilibrului dintre ionii intra și cei extracelulari.

Între complexul receptor-acetilcolină, acetilcolină liberă și receptor liber trebuie să existe un echilibru permanent, astfel că, pe măsură ce acetilcolina liberă este hidrolizată de către colinesterază, în aceeași măsură o nouă cantitate de acetilcolină este sustrasă din complexul cu receptorul, iar receptorul liberat revine la starea sa anterioară, făcând ca membrana să aibă o permeabilitate selectivă.

Rapiditatea procesului de hidroliză a acetilcolinei catalizate de către colinesterază face posibilă restabilirea rapidă a permeabilității selective pentru Na^+ și permite astfel revenirea la normal a nervului, făcându-l astfel capabil ca în interval de milisecunde să răspundă la un nou stimul.

Între faza de depolarizare a fibrei nervoase și cea de repolarizare există o deosebire evidentă : în faza de depolarizare sau de activitate nervoasă există o trecere a Na^+ din afară în interior și o ieșire din celulă a K^+ , aceste treceri

efectuându-se în direcția lor de concentrație, fără să necesite un aport de energie ca în faza de repolarizare, când ionii trebuie să migreze în sensul contrar gradientului. Aportul de energie în faza de repolarizare este determinat de reacțiile exergonice care au loc în celulă în prezența ATP-ului. Inhibitorii fosforilării oxidative întrerup repolarizarea și nervul devine inexcitabil.

ELEMENTE DE BIOCHIMIE A NEURONULUI

Din cercetările actuale de neurochimie, rezultă că la baza excitabilității neuronale stau procesele de denaturare reversibilă a proteinelor. Proteoliza este demonstrată de creșterea amoniacului cerebral în perioada de excitație; iar resinteza lor, de scăderea acidului glutamic din cursul suprasolicităților nervoase, ca o dovadă a utilizării sale în refacerea proteinelor pe seama aminoacizilor. În consecință, conținutul în substanțe proteice a neuronului suferă importante variații cantitative, în funcție de nivelul activității neuronale. Același lucru se poate spune și despre lipide al căror metabolism este în corelație intimă cu cel proteic.

Energia necesară depolarizării ionice pentru a genera bio-potențiale electrice este furnizată de procesele glicolitice din mitocondrii, acolo unde este generată substanța ATP. Aceste elemente structurale se găsesc nu numai în citoplasma și terminațiile neuronului, ci și în celulele gliale.

O serie de enzime fosforilante și oxidoreductoare de tipul hexochinazei, citocromilor și acelor din ciclul Krebs, acționează, aproape exclusiv, asupra glucozei înlesnind degradarea ei și apariția de ATP și fosfocreatinină, ca principale surse de energie. În legătură cu aceasta, se poate menționa că dendrițele din cortexul cerebral prezintă activitatea mitocondrială cea mai intensă.

a) Glucoza.

Creierul folosește, ca cea mai importantă sursă energetică, glucoza. Se admite că în condiții normale creierul funcționează aproape exclusiv pe seama acestei componente.

Metabolizarea glucozei în țesutul cerebral are loc, prin etapa de anaerobioză, pînă la acidul lactic și, prin etapa aerobiotică de la acidul piruvic pe calea ciclului acizilor tricarboxilici, pînă la bioxid de carbon și apă.

Țesutul nervos consumă o mare cantitate de oxigen pentru oxidarea glucozei; 40% din oxigenul sîngelui care străbate creierul este consumat în acest scop.

Seria intermediară de reacții este analoagă cu aceea care are loc și în alte țesuturi; în țesutul nervos există toate sistemele enzimatice implicate în ciclul de degradare a glucozei. O particularitate a țesutului cerebral este aceea că metabolizarea glucozei nu este dependentă de insulină.

Acidul piruvic este o componentă în jurul căreia sînt centrate o serie de mecanisme dinamice din sistemul nervos central. El este foarte repede metabolizat pe calea oxidativă de către sistemul enzimatic complex, cunoscut sub numele de sistem piruvat-oxidază. Degradarea sa oxidativă procură energia care se depozitează în legăturile fosfat, puternic energetice (ATP), astfel că o dereglare a acestei degradări oxidative are consecințe grave asupra funcției cerebrale. Tiamina, sub formă de tiaminpirofosfat, împreună cu acidul lipoic și coenzima A, concură la degradarea acidului piruvic prin etapa de decarboxilare oxidativă. Are loc formarea acetatului activ (acetyl-CoA), care este indispensabilă ca donator de grupare acetyl în țesutul nervos pentru sinteza acetylcolinei (292).

Printr-un proces de decarboxilare oxidativă asemănător cu acela al degradării acidului piruvic și acidul alfa-cetoglutaric este degradat, cu formare de succinil-CoA și fosforilare a ADP la ATP.

Glucoza folosită de sistemul nervos, 85%, este degradată aerob, iar 15% anaerob, cu formare de acid lactic. Substanța cenușie are un consum de oxigen mai intens decît substanța albă, care este constituită în special din fibre nervoase.

Pare să existe o relație directă între nivelul zahărului sanguin și glucoza folosită în creier; cînd acest nivel scade sub anumite limite, apar confuzii mintale, convulsii, pierdere de cunoștință pînă la comă. Administrarea de glucoză înlătură aceste fenomene; glicemia este deci strîns legată de metabolismul oxidativ al creierului.

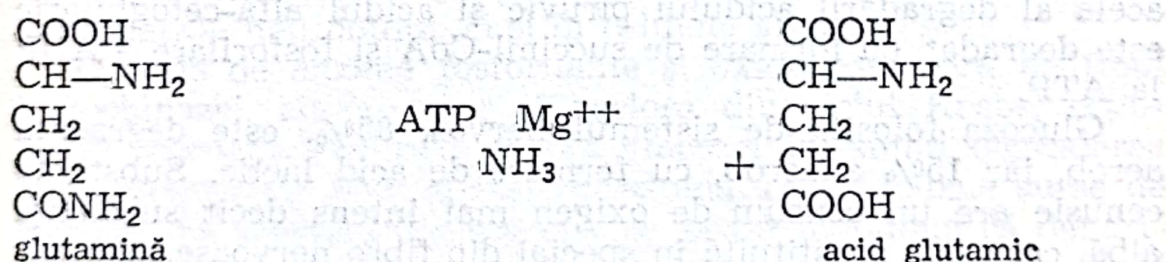
Importanța proceselor de degradare aerobă și anaerobă a glucozei pentru celula nervoasă a fost demonstrată atît în

vitro, cît și in vivo, pe felii de țesut cerebral. S-a constatat că sistemul nervos central consumă aproximativ 25% din cantitatea de glucoză și oxigen, care se găsesc în organism.

Geiger (cit. de 159), efectuînd perfuzii cu seruri sărace în glucoză pe creier izolat, a urmărit degradarea pînă la dispariția activității electroencefalografice. Substanța capabilă să stabilească parțial activitatea electrică a creierului este acidul glutamic.

b) **Aminoacizii**, care intră în constituția proteinelor cerebrale, provin din aminoacizii plasmei sanguine. Concentrația lor variază în diferitele regiuni ale creierului. Asimilarea cerebrală a aminoacizilor este selectivă; astfel, acidul glutamic este concentrat în cantitate mai mare decît alți aminoacizi; leucina, izoleucina, valina, lizina, arginina există în creier în concentrație mai mică decît în plasmă.

Acidul glutamic și glutamina reprezintă 80% din alfa-aminoacizii liberi din creier. Barierea hemato-encefalică nu este permeabilă pentru acid glutamic, dar este permeabilă pentru glutamină. Glutaminaza din creier face conversiunea reversibilă a acestor două componente. Reacția necesită prezența ATP-ului și a Mg^{++} și este endergonică. Prin desfacearea glutaminei sub acțiunea glutaminazei se eliberează amoniac și acid glutamic și, invers, prin fixarea de amoniac trece în glutamină:



Prin această reacție reversibilă, acidul glutamic și glutamina participă la reglarea amoniacului în țesutul cerebral. Prin biosinteza acidului glutamic din acid alfa-cetoglutaric și amoniac, acidul glutamic îndeplinește una din funcțiile sale principale în țesutul nervos central, aceea de fixare a amoniacului, compus foarte toxic pentru acest țesut.

Originea acidului glutamic în țesutul cerebral este dublă: din glutamină și din acidul alfa-cetoglutaric prin transaminare. Acidul alfa-cetoglutaric provine din degradarea glucozei pe calea ciclului acizilor tricarboxilici, astfel că metabolismul acidului glutamic apare pe această cale strâns corelat cu cel al glucozei.

Importanța acidului glutamic în țesutul nervos este în mare măsură datorită poziției pe care o ocupă această componentă la răscrucea metabolismului intermediar al tuturor substanțelor nutritive (glucide, lipide, protide). Fiind o componentă extrem de reactivă, menținerea sa sub forma glutaminei ca o componentă de rezervă mai puțin reactivă, reprezintă un mecanism de reglare a proceselor metabolice în țesutul cerebral.

Sistemele enzimatice care participă la metabolismul acidului glutamic există în țesutul cerebral sub formă activă: glutamictransferaza, care catalizează transaminarea reversibilă de pe acidul glutamic pe acidul oxalilacetic și piruvic, o glutaminază care catalizează formarea reversibilă a acidului glutamic și a amoniacului din glutamină, glutamicdecarboxilaza care catalizează formarea acidului gama-aminobutiric din acid glutamic.

Acidul gama-aminobutiric este în concentrație mare în țesutul cerebral și se pare că formarea sa este necesară pentru

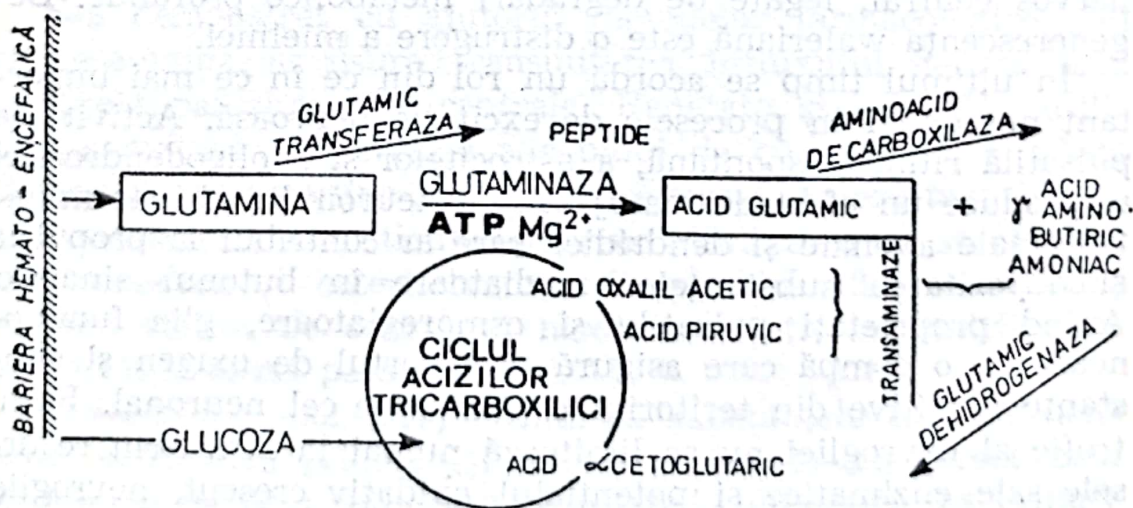


Fig. 1 — Metabolismul acidului glutamic și al glutaminei în țesutul nervos central (după Soru Eugenia).

a înlocui un acid mai puternic (acid glutamic) cu un acid mai slab.

Rolul acidului glutamic și al glutaminei în diverse procese metabolice de la nivelul țesutului cerebral se poate rezuma la: rol de depozitare, de transport și de reglare a metabolismului amoniacului în țesutul cerebral; rol în menținerea rezervei de acid alfa-cetoglutaric și prin aceasta integrarea în ciclul de degradare a glucidelor în țesutul nervos, ciclu în care energia de oxidare este depozitată în legăturile fosfat, puternic energetice din țesutul nervos, de exemplu în menținerea unei concentrații ridicate de K, respectiv a transportului acestuia contra gradientului de concentrație. Prin aceasta, acidul glutamic ar contribui la menținerea permeabilității celulare normale.

Prin toate aceste multiple acțiuni, sistemul acid glutamic-glutamină contribuie la menținerea homeostaziei biochimice în țesutul nervos.

Amoniacul din țesutul nervos suferă modificări rapide concomitent cu modificările activității cerebrale. Metabolismul amoniacului în creier este reglat de sistemul glutamină-acid glutamic.

c) **Lipidele** au rol structural și nu funcțional. Ele participă la structura tecii mielinice și a membranelor celulare. Demielinizarea este consecința multor tulburări ale sistemului nervos central, legate de degradări metabolice profunde. Degenerescenta waleriană este o distrugere a mielinei.

În ultimul timp se acordă un rol din ce în ce mai important nevroglii în procesele de excitație nervoasă. Activitatea pulsatilă ritmică, spontană, a astrocitelor și a oligodendroglii ar produce un efect de masaj asupra neuronului și a terminațiilor sale axonale și dendritice care ar contribui la propulsia și depozitarea substanțelor mediatore în butonul sinaptic. Având proprietăți pulsatile și osmoreglatoare, glia funcționează ca o pompă care asigură transportul de oxigen și substanțe nutritive din teritoriul capilar spre cel neuronal. Rolul trofic al nevroglii nu se limitează numai la atât. Prin resursele sale enzimatice și potențialul oxidativ crescut, nevroglia devine un important furnizor de material energetic al neuronului.

În metabolismul sistemului nervos central mai participă și alte amine biogene al căror rol este limitat la nivelul diferitelor verigi ale acestui metabolism, dintre care cităm : serotonină, histamina, acetilcolina etc.

d) **Serotonina**, amină biogenă, considerată de către unii autori (39) mediator chimic sau neurohormon cerebral, metabolit al triptofanului, suferă la nivelul creierului un proces de dezaminare oxidativă în prezența enzimei monoaminoxidaza, care intervine și în dezaminarea oxidativă a catecholaminelor și chiar a metilhistaminei (156).

Dacă prezența serotonininei în substanța nervoasă este recunoscută de către Amin și col. (10), Brodie și Schore (66), procesele neurochimice prin care ea influențează activitatea cerebrală sînt încă în discuție (161). Astfel, Wooley (359) neagă rolul ei de substanță mediatoare, deși are distribuție și efecte asemănătoare cu ale catecholaminelor. Deoarece aceasta contractă puternic oligodendrogiile atît în vivo cît și în vitro, îl determină pe autor să-i atribuie un oarecare rol în menținerea schimbului de metaboliți ai celulei nervoase. Modificînd ritmul pulsațiilor spontane a oligodendrogiilor, serotonină ar influența procesul de amestec al lichidului extracelular din anumite regiuni ale creierului și în felul acesta ar determina perturbări în metabolismul cerebral cu urmări funcționale importante.

S-a demonstrat cu ajutorul metodelor farmacologice (66) că serotonină ar ușura transmiterea influxului nervos prin sinapsele parasimpatice centrale. Benetato și col. (30), utilizînd o metodă de perfuzie a capului de cîine izolat, constată că stimularea centrilor simpatici provocată de excitarea capătului central al simpaticului produce eliminarea de serotonină, noradrenalină și catecholamine. După Olds (234) serotonină ar face oficiul de substanță mediatoare atît în centrul simpatici, cît și în cei parasimpatici.

Fried și Antopol (139) afirmă că substanțele care influențează activitatea psihică își exercită efectele nu direct prin serotonină, ci prin tulburarea mediației colinergice, ca urmare a modificării profunde în activitatea colinesterazelor de către 5-hydroxy-triptamină.

Dintre numeroșii antimetaboliți ai serotoninei, sînt cunoscuți ca fiind mai importanți: dimetiltriptamina și bufotamina (5-hydroxy-dimetiltriptamina), care provoacă la om o intensă stare halucinatorie.

Precursorul serotoninei, 5-hydroxytriptofanul, deși crește cantitatea de serotonină din creier, după cum reiese din cercetările lui Himwich și Costa (172), ar provoca totuși fenomene halucinatorii.

În ceea ce privește problema patogeniei schizofreniei, după Kuntzmann și col. (183), aceasta trebuie privită prin prisma perturbărilor sintezei atît a serotoninei, cît și a catecholaminelor, care au la origine o inhibare a enzimei comune catalizatoare, 5-hydroxytriptofandecarboxilaza.

Galambos (cit. de 160) determină apariția semnelor de schizofrenie și halucinații vizuale prin administrarea de substanțe antiserotonice, care suprimă efectele contractante ale serotoninei.

e) **Histamina** are și ea rol important în activitatea sistemului hipotalamo-hipofizar. După Benetato și col. (30), ea ar stimula secreția adreno-corticotropă hipofizară prin intermediul centrilor hipotalamici; White (352) a semnalat că țesutul cerebral și, în special, regiunea hipotalamică au proprietatea de a sintetiza histamina prin decarboxilarea acidului aminat, histidina.

Prezența unei cantități mari de histamină în hipotalamus, corelată cu acțiunea ei de stimulare a acestei regiuni, a sugerat ideea existenței unei componente histaminice în transmiterea necolinergică centrală. În acest sens pledează și efectele sedative ale medicamentelor antihistaminice.

În ceea ce privește căile de metabolizare a histaminei, cercetările din ultimii ani au precizat că pe lîngă calea principală de degradare prin oxidare, cu ajutorul histaminazei, un loc important îl ocupă fenomenele de conjugare cu apariția de acetilhistamină sau metilhistamină, ca produși intermediari.

Hormonii sexuali, tiroidieni și corticosuprarenali influențează catabolismul histaminei. Glicocorticoizii tulbură hista-

minogeneza prin mecanismul inhibării histidindecarboxilazei (13).

Originea comună în mastocite, atât a histaminei cât și a serotoninei, ar explica oarecum funcțiile asemănătoare ale acestor două amine la nivelul sistemului nervos central. Benda (29) a constatat că histamina produce reacții mai slabe la schizofrenici, iar serul acestora ar avea o putere histamino-protectoare mai mare decât a normalilor.

f) **Acetilcolina** este mediatorul chimic a căruia participare în transmiterea neurochimică centrală este unanim admisă. Toate celelalte substanțe cunoscute sub denumirea generică de mediatore necolinergice, fiind mai recent descoperite în sistemul nervos central, constituie obiectul unor păreri controversate.

Procesul de sinteză al acetilcolinei are loc în mitocondriile celulei nervoase și necesită nu numai prezența colinesterazei, ci și un important aport energetic din afară. Acest aport provine din ruperea legăturii bogate în energie a acetatului activ de la acetilcoenzima A. La rândul ei, aceasta provine fie prin intermediul acidului piruvic, fie plecând de la ionul acetat în prezența ATP-ului, format în decursul multiplelor etape energetice ale degradării oxidative a glucozei. Intensitatea proceselor metabolice cerebrale depinde în primul rând de conținutul celulei nervoase în oxigen și glucoză, singurele substanțe care trec bariera hematoencefalică fără dificultate. La om, de exemplu, creierul consumă, după cum se știe, 25% din oxigenul necesar organismului întreg, iar degradarea glucozei se face pe căile obișnuite ale hexozfosfatului, triozfosfatului, ciclului tricarboxilic și uridinfosfatului. Prin intermediul acestora au loc interrelații metabolice cu procese de degradare și de refacere atât a lipidelor, cât și a protidelor. Printre lipidele interesate în acetilcolinogeneză, în afară de acizii grași care constituie o sursă importantă de acetilcoenzima A, se situează colina rezultată din degradarea lecitinelor și sfingomielinei.

Referitor la metabolismul proteic, proteinele constituie materialul de suport pentru toate enzimele care participă la metabolismul acetilcolinei, iar acidul glutamic are funcția

kalioreglatoare (ionii de potasiu intervenind în acetilcolino-geneză).

g) **Adenozintrifosfatul (ATP)** este o altă substanță biologică, considerată ca mediator chimic excitator. Pe cortexul de șobolan, acțiunea excitantă este asemănătoare cu aceea a acetilcolinei.

Hăulică și col. (162) au constatat că eliberarea de catecholamine și serotonină, provocată de reserpină, se însoțește de scăderea activității ATP-azice și creșterea conținutului în ATP al creierului, fapt semnalat și de Kirpecar și col. (cit. de 122). Dar funcția mediatoră a ATP-ului este lipsită de un suport experimental substanțial.

Dintre substanțele inhibitoare ale sistemului nervos central se citează factorul I descris de Florey, în constituția căruia intră o serie de componente, cel mai important fiind un principiu activ, denumit acidul gama-aminobutiric (GABA). Încă din 1930, el este recunoscut sub forma unui produs de decarboxilare a acidului glutamic.

Prin degradarea glucozei se asigură principala sursă de GABA cerebral, cu apariția de alfa-cetoglutarat și piridoxal fosfat, acesta din urmă făcând oficiul de coferment al enzimei decarboxilante.

După Tournier (315) conținutul în GABA al creierului ține de starea funcțională a glutamino-decarboxilazei și a alfa-cetoglutaric-transaminazei, prima enzimă acționând cu predilecție în mediul acid, iar a doua în mediul alcalin. Astfel, creșterea excitabilității nervoase în alcaloză s-ar datora, printre altele, și scăderii de GABA din creier, ca urmare a metabolizării sale excesive.

Efecte asemănătoare au fost obținute de Roberts și col. (265) în cazul inhibării glutamino-decarboxilazei cu ajutorul hidrazidelor care, scăzând conținutul în GABA a creierului, favorizează apariția convulsiilor.

Cercetările de neurochirurgie ale creierului din ultima vreme tind să demonstreze că GABA face oficiul de substrat oxidativ al țesutului cerebral, ca și acidul glutamic și glucoza.

În encefalopatia portală are loc o prăbușire a proceselor oxidative cerebrale pe seama scăderii conținutului în GABA a creierului.

FIZIOPATOLOGIA ENCEFALOPATIEI PORTALE

Manifestările neuropsihice din cursul hepatopatiilor cronice sînt mai evidente în formele de ciroze ascitogene, grupate în așa-numitul sindrom al „encefalopatiei portale”.

În determinarea acestui sindrom, în afara hipertensiunii portale, un rol deosebit îl au și tulburările metabolice legate de insuficiența hepato-celulară, fapt care a determinat pe unii autori să-i atribuie denumirea de encefalopatie hepatică (312).

a) **Hipertensiunea portală** participă la determinarea tabloului clinic și biologic al encefalopatiei portale prin dezechilibrul hidro-electrolitic și acido-bazic, hemoragii și anemie.

În cirozele venoase, leziunea inițială este o scleroză intrahepatică care interesează ramurile venei porte la nivelul spațiilor portale și venele suprahepatice la nivelul centrului lobular. Totodată are loc o hipertrofie lobulară de regenerare, care strangulează vena centro-lobulară. Pe lângă edemul periportal care comprimă ramurile venei porte intrahepatice, se mai adaugă acestei leziuni și trombozele venoase intra și extrahepatice. În consecință, se dezvoltă anastomoze arterio-venoase intrahepatice și șunturi porto-cave spontane extrahepatice (178).

Dintre multiplele căi anastomotice porto-cave, calea gastro-esofagiană, reprezentată prin vena coronară a stomacului și vasele scurte ale stomacului, care dirijează curentul sanguin spre plexul esofagian, sistemul azigos, vena cavă superioară, este cel mai frecvent curent direct și cel mai important; el reprezintă o frecvență de 80% în caz de obstacole pe vena portă și mai mult de 50% în cazul cirozelor (237).

Consecințele patologice care derivă din aceste anastomoze sînt de două feluri: hemoragice și metabolice.

Hemoragiile se datoresc ruperii varicelor esofagiene și gastrice care își au sediul submucos. Complicațiile metabolice sînt determinate de trecerea directă a sîngelui venos splanchnic, încărcat cu produși toxici în circulația cavă, fiind manifestate prin tulburări neuropsihice.

Pe lângă leziunile proprii ficatului, unii autori (cit. de 110), au constatat, cu ajutorul metodei splenoportografice, tromboze

sau compresiuni suprahepatice cu producerea sindromului Budd-Chiari, hipertensiune segmentară, obstacol pe trunchiul port, fibroză splenică.

După Scemama (cit. de 110), obstacolul pe venele post-sinusoidale și hipertensiunea sinusoidală ar fi un fenomen major al cirozelor; atrofia ficatului ar agrava mai mult această stare.

Formele de hipertensiune portală cu obstacol presinusoidal sînt mai rare (284). Anastomozele arterio-venoase intrahepatice, încetinind fluxul portal, antrenează o supraoxigenare a singelui port (saturația normală 60%) și o insuficiență oxigenare a singelui suprahepatic (237). Hemoragiile digestive apărute în aceste forme nu sînt însoțite de encefalopatie sau insuficiență hepatică (235).

Sindromul Budd-Chiari s-ar datora obliterării venelor suprahepatice sau a venei cave din porțiunea suprahepatică. Experimental, s-a reprodus sindromul, punîndu-se în evidență o bulversare a circulației aferente; aportul sanguin arterial persistă, dar 60% din acest sînge este preluat de vena portă, față de 40% care trece prin vena suprahepatică; vena portă se transformă astfel în cale venoasă de drenaj hepatic, de unde își face apariția hipertensiunea portală. Injecții cu proteină radioactivă în artera hepatică antrenează acest produs aproape instantaneu în trunchiul port (236).

După Welch (cit. de 110), ascita cirotică s-ar datora unei presiuni sinusoidale ridicate, însoțită de o permeabilitate crescută. Din contra, experiențele, care au încercat numai să stenozeze vena portă, nu au antrenat ascita.

Atunci cînd hipertensiunea portală își are originea în interiorul ficatului (bloc intrahepatic), ascita nu este constantă; un număr de cirofici rămîn anascitici. Din contra, blocurile suprahepatice (sindromul Budd-Chiari), reproduse experimental prin ligatura venelor suprahepatice sau a venei cave inferioare aproape de terminarea sa, antrenează o ascită abundentă dar tranzitorie și o hipertensiune portală inconstantă.

O serie de autori ca Simmonds, Collopy, Mallet-Guy etc. au observat la ciroficii cu circulația de retur a ficatului compromisă, hepatomegalie, o tromboză a venelor centrolobulare cu necroză parenchimului vecin și o dilatație a limfaticelor, la care se adaugă ascita. Caroli (81) a observat că, atunci cînd

obstacolul, în loc să fie pe vena cavă inferioară, se află în interiorul parenchimului, există foarte puțină albumină în lichid ; este vorba de un transudat ca în ciroze.

Lichidul colectat după un blocaj suprahepatic este reprezentat de limfă ; s-a constatat pe un ficat cu stază, o congestie a parenchimului, un edem subcapsular, o lărgire a spațiilor între cordoanele celulare hepatice.

Staza venoasă intrahepatică antrenează trecerea plasmei în spațiile celulare și apoi în vasele limfatice. Fluxul limfatic fiind mult crescut, limfa ce vine din partea centrală a ficatului se drenează în limfaticele porte și de acolo spre hil și pediculul hepatic ; limfa care vine de la partea superficială trece prin celulele endoteliale ale capsulei lui Glisson și se scurge în cavitatea peritoneală, formînd ascita. Așadar, există două sisteme limfatice : unul parenchimos sau intern și altul capsular sau superficial (27). Cantitativ, pe primul plan se află limfa sistemului parenchimos. Sursa acestei limfe este în structura sinusoidală a ficatului.

Sistemul limfatic capsular sau superficial provine numai dintr-o mică parte a cîmpurilor portale și cu predominanță nemijlocit, din capsula hepatică.

Patter și Schaffner (cit. de 27) cred că sistemul limfatic capsular și parenchimos formează anastomoze și că toate vasele limfatice hepatice formează un sistem unitar.

Hass (cit. de 27) vorbește de niște anastomoze minore între cele două sisteme. După cercetările mai noi cu limfografia izotopică, Magnenot și col. (cit. de 27) conchid că nu ar exista o unitate funcțională între cele două sisteme limfatice, în condiții normale, nefiind pus în evidență un drenaj limfatic activ între parenchim și calea limfatică superficială.

În torace, cele două sisteme limfatice ale ficatului urmează căi diferite. Sistemul superficial trece diafragmul și drenează în vena subclaviculară și jugulară, iar sistemul profund drenează exclusiv în canalul toracic. Analiza limfei hepatice a stabilit că pereții sinusoidelor hepatice sînt permeabili pentru proteinele plasmatic. Conținutul proteic al limfei hepatice este aproape identic cu al plasmei. Această largă comunicare dintre sinusoidale hepatice și lichidul interstițial al ficatului explică cantitatea mare de limfă a ficatului, în raport cu alt organ ; la fel se explică și faptul că chiar creș-

terile mici ale presiunii venoase din ficat sau din circulația sinusoidală duc în mod secundar la micșorarea volumului de sânge circulant și la o sporire considerabilă în producția de limfă hepatică.

În hipertensiunea portală, formarea sporită de limfă trebuie privită ca un mecanism de compensație care mărește capacitatea sistemului venos. Vasele limfatice hepatice se lărgesc mult, în special la nivelul hilului; de asemenea, canalul toracic se lărgeste de 2—5 ori, iar peretele său devine transparent.

Prin cateterismul canalului toracic s-a constatat că debitul de scurgere ajunge la 3—5 ml/mn (normal 0,8—1,6 ml/mn). Presiunea din interiorul său crește între 30—70 cm apă, în medie 42 cm apă (normal 6—15 cm apă).

După Dumond (cit. de 27) presiunea din canalul toracic se află într-o anumită relație cu presiunea din vena portă; Read, Warren și col. n-au găsit vreo relație între presiunea din canalul toracic și vena jugulară.

Limfa din canalul toracic conține, în cazul hipertensiunii portale, aproape întotdeauna globule roșii, hematocrit cu o valoare ce oscilează între 0,25 și 21% în medie 6%.

În timp ce în stadiul incipient al cirozei hepatice are loc sporirea limfei din canalul toracic pe seama producției sporite de limfă hepatică, în stadiul avansat al bolii se constată o sporire a producției extrahepatice de limfă în canalul toracic.

Limfa bolnavilor cu hepatomegalie și cu forme mai puțin severe de boală conține mai multă albumină decât limfa bolnavilor din stadiul avansat, cu ficat mic și scleros. Un raport limfă, plasmă proteică mai mic de 1/3 a fost găsit numai la bolnavii cu varice esofagiene și ficat mic.

În cazul unei producții excesive de limfă, vasele limfatice nu mai sînt suficiente pentru drenaj. Limfa hepatică străbate prin pereții limfaticelor capsulei hepatice și produce o ascită. Această „transpirație“ de limfă hepatică a putut fi observată direct de Hyatt. Dacă la animalele de experiență, ficatul a fost așezat în cavitatea toracică, după o pensare supradiafragmatică a venei cave, nu s-a format ascită ci un hidrotorax. Este vorba așadar nu numai de o insuficiență dinamică ci și o insuficiență a pereților sistemului limfatic hepatic. Peretele subțire al vaselor limfatice ale ficatului și al canalului toracic

nu opune rezistență unei dilatații în cazul unei creșteri a fluxului limfatic.

După părerea lui Dumont, Mulholland, Bowes și col., la implantarea canalului toracic în vena subclaviculară stângă, există o relativă stenoză. Aceste constatări i-au determinat pe Dumont și col. să aplice un sistem de drenare externă a canalului toracic, bolnavilor cu ciroză hepatică cu ascită și astfel au obținut micșorarea ficatului, dispariția ascitei, evitarea hemoragiilor provocate de varicele esofagiene și uneori chiar o scădere a presiunii în vena portă. Schreiber și Degni au efectuat anastomoza limfovenoasă cervicală în ascita refractară la tratament. Justețea unui astfel de procedeu a fost verificată pe animale, astfel dacă limfa în cantitate sporită poate să dreneze prin anastomoza canalului toracic cu vena azigos, nu se mai dezvoltă ascita. Cole și col. sînt adepții anastomozelor limfovenoase intratoracice, pentru că aici presiunea venoasă în timpul diastolei cardiace coboară sub presiunea atmosferică în inspir. Orloff și col. după cateterism au obținut numai o decompresiune, dar nu și regresia ascitei.

Blocul intrahepatic este de obicei realizat prin nodulii de regenerare a unui ficat cirotic, care blochează ieșirea sinusoidelor. Astfel este jenată circulația eferentă, se produce stază și hipertensiune în sinusoides, ceea ce influențează circulația în vena portă.

Dacă tulburările metabolice ale ficatului sînt importante, ar putea să se producă o ascită. Așadar, într-o ciroză, sîngele continuă să ajungă la sinusoides prin artera hepatică dar în cantitate redusă; el ajunge foarte puțin sau deloc prin vena portă, unde tensiunea este ridicată și unde circulația poate să se facă în contra curentului; sîngele sinusoidal hipertensiv se scurge cu mai multă sau mai puțină dificultate spre venele suprahepatice; sîngele sistemului port este derivat prin anastomoze porto-cave hepatofuge.

Principala tulburare, în afara manifestărilor clinice determinate de derivațiile porto-cave periferice, este insuficiența hepato-celulară care provine din scăderea cantității de sînge port ce traversează parenchimul hepatic, determinînd hipoxia hepatocitului.

Așadar, sindromul hipertensiunii portale va determina numeroase perturbări organice explicate pe de o parte prin aba-

terea extrahepatică a unor substanțe care vor scăpa acțiunii de detoxifiere a ficatului, pe de altă parte, prin perturbarea unor metabolisme hepatice de ordin vital pentru organism și prin eliberarea de substanțe neurotoxice provenite din liza hepatică.

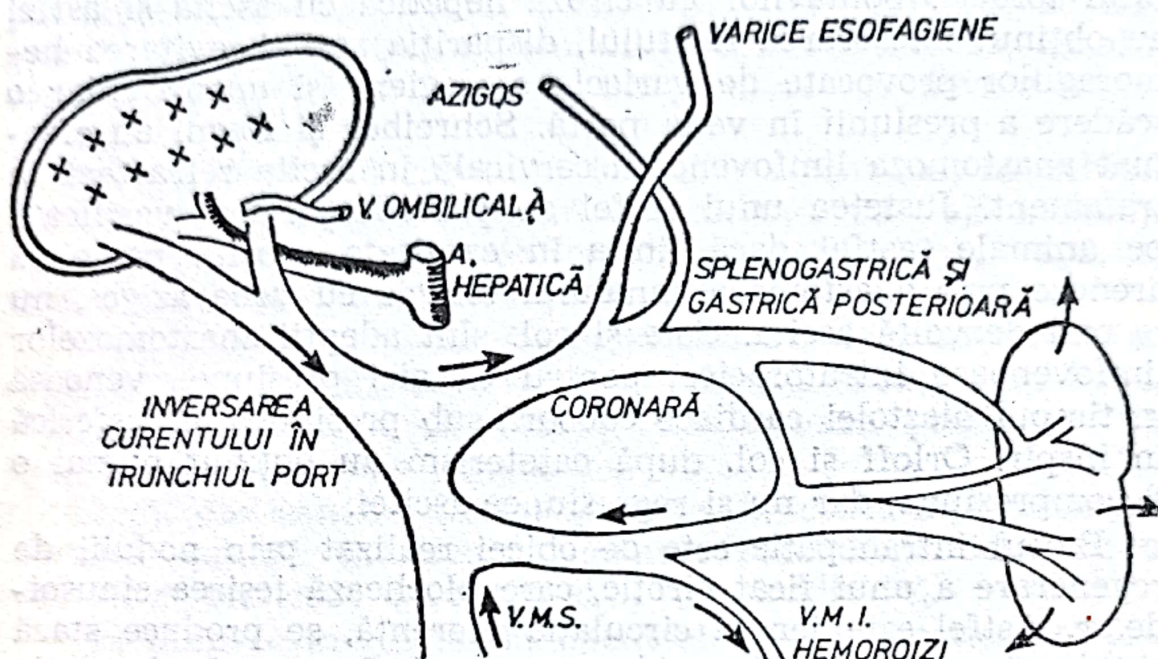


Fig. 2 — Căile de derivație în ciroză (Dieulafé).

b) **Insuficiența hepato-celulară** participă la determinarea encefalopatiei portale prin trei mecanisme (75).

1. Ficatul surmenat, epuizat sau exclus, devine un filtru ce nu mai poate opri și neutraliza o serie de metaboliți care sînt toxici organismului și în special țesutului nervos.

2. Ficatul insuficient nu mai poate participa la elaborarea materialului plastic al celulei nervoase din encefal și a unor substanțe biochimice indispensabile proceselor vitale din sistemul nervos central.

3. Datorită lizei sale, ficatul eliberează unii corpi neurotoxici ca : acid lactic, acid piruvic, acid alfa-cetoglutaric, corpi cetonici, transaminaze, ornitin-carbamil-transferaze etc., care au valori ridicate în sîngele bolnavilor cu hepatite cronice și ciroze hepatice, legate de apariția sindromului neurologic (104), (282).

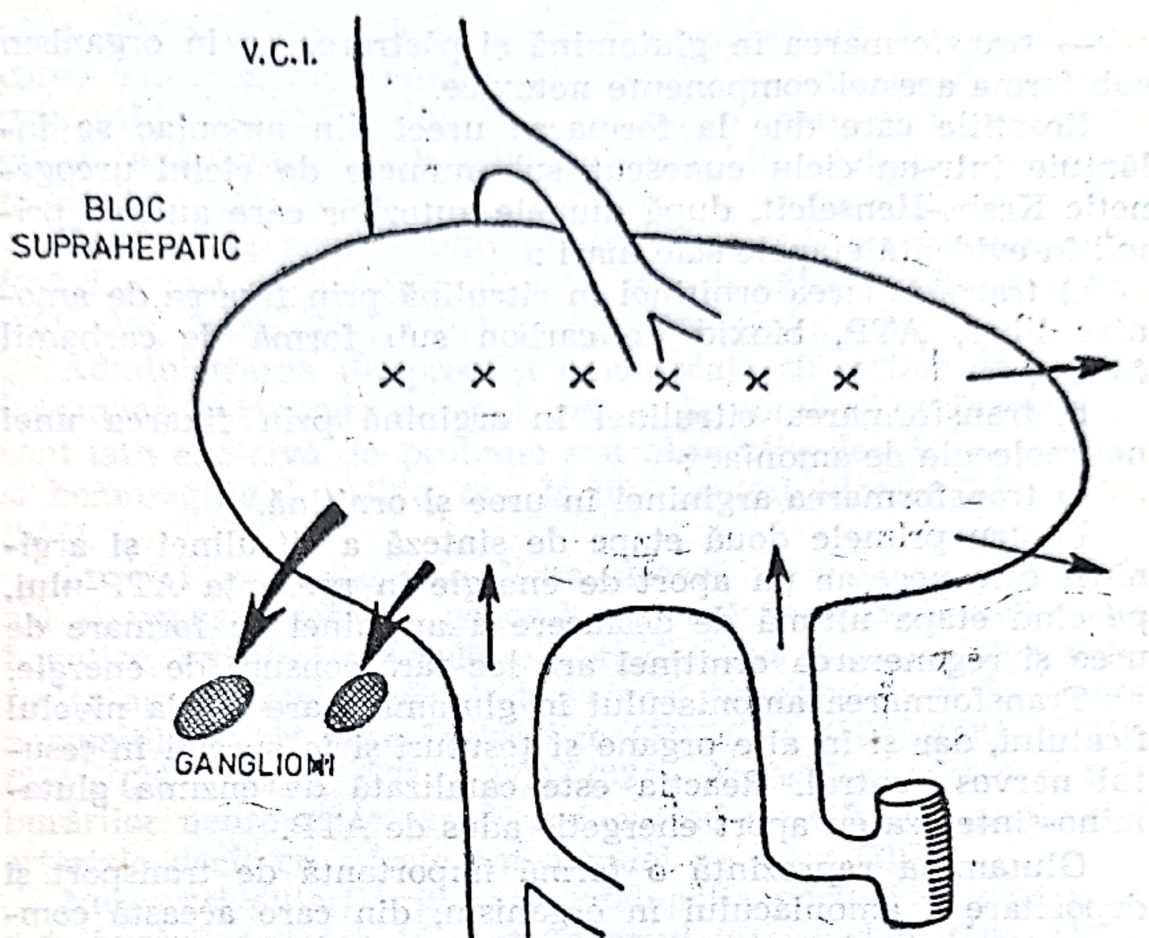


Fig. 3 — Căile de derivație în sindromul Budd-Chiari (Dieulafoy).

1. În ceea ce privește participarea ficatului la neutralizarea unor substanțe toxice pentru celula nervoasă, rolul său este deosebit de important.

Creșterea amoniemiei este frecventă în cursul encefalopatiei portale, atingând uneori valori de 5 ori peste cifra normală de 0,75—1 gama/ml sînge. Teoria neurotoxicității amoniacului, recunoscută de mulți autori, are tot atît de mulți adversari (Fauvert, Benhamou, Eisman, Scherlock etc.). Și alte substanțe au fost incriminate pentru toxicitatea lor: metionina dă naștere, după Walshe, methylmercaptanului, responsabil de foetor hepaticus (181).

Detoxifierea amoniacului se realizează prin două mecanisme :

— transformarea în uree și eliminarea sa din organism sub această formă ;

— transformarea în glutamină și păstrarea sa în organism sub forma acestei componente netoxice.

Reacțiile care duc la formarea ureei din amoniac se înlanțuie într-un ciclu cunoscut sub numele de ciclul ureogenetic Krebs-Henseleit, după numele autorilor care au pus primii în evidență etapele sale mari :

a) transformarea ornitinei în citrulină prin fixarea de amoniac liber, ATP, bioxid de carbon sub formă de carbamil fosfat ;

b) transformarea citrulinei în arginină prin fixarea unei noi molecule de amoniac ;

c) transformarea argininei în uree și ornitină.

Pentru primele două etape de sinteză a citrulinei și argininei este necesar un aport de energie în prezența ATP-ului, pe când etapa ultimă de desfacere a argininei cu formare de uree și regenerarea ornitinei are loc fără consum de energie.

Transformarea amoniacului în glutamină are loc la nivelul ficatului, dar și în alte organe și țesuturi și în special în țesutul nervos central. Reacția este catalizată de enzima glutamino-sintetaza cu aport energetic adus de ATP.

Glutamina reprezintă o formă importantă de transport și depozitare a amoniacului în organism, din care această componentă poate fi scoasă pe măsura necesităților imediate și poate fi folosită în diverse procese metabolice importante.

Detoxifierea amoniacului prin formare de glutamină este deosebit de importantă. Astfel se rezervă organismului, sub formă netoxică, amoniacul necesar atât pentru reglarea echilibrului acid-bazic în rinichi, cât și pentru diverse procese de biosinteză.

În insuficiența hepatică există o incapacitate a organismului de a transforma amoniacul și, deci, o acumulare a acestui produs în sânge. La o creștere a concentrației amoniacului peste o anumită limită, apar convulsii și uneori poate surveni chiar moartea.

În bolile de ficat există o metabolizare defectuoasă a acizilor aminați, ducând la o creștere a concentrației amoniacului sanguin. Această perturbare biochimică are consecințe importante asupra diferitelor procese metabolice.

S-a constatat că în coma hepatică, consumul de oxigen scade prin blocarea acidului alfa-cetoglutaric de către amo-

niac. Ca o consecință a creșterii amoniacului este intensificarea sintezei glutaminei care necesită consum de energie prin utilizarea ATP-ului. În acest fel, o mare parte din energie este sustrasă de la alte procese biosintetice fundamentale (292).

Toxicitatea amoniacului pentru sistemul nervos central a fost demonstrată pe animale și la om de către numeroși autori (85), (86), (242), (254), (267), (295), (296), (327), (338).

Administrarea de produși amoniacali ciroticilor determină fenomene nervoase care pot merge la comă (68). Ingestia în cantitate excesivă de proteine sau absorbția de rășini, precum și hemoragiile digestive, duc la un rezultat identic (87), (252), (296).

Lucrări experimentale demonstrează că amoniemia arterială și venoasă este în general crescută în cursul unei come hepatice, existând o corelație aproximativă între creșterea cifrelor amoniemiei și gravitatea comei hepatice ca și frecvența anomaliilor electroencefalografice (41), (73), (104), (121), (241), (251), (264), (267), (271), (282), (324). Această corelație a tulburărilor neuropsihice ar fi mai curînd cu cifrele amoniemiei arteriale decît cu cifrele amoniemiei venoase (307).

Numeroși autori privesc encefalopatia portală ca o urmare a tulburărilor grave în metabolismul intermediar (104) (155), (283), (345), a modificărilor echilibrului acido-bazic (158), intoxicației cu produși fenolici (215), a creșterii polipeptidelor sau a produșilor azotați, ca putresceina, cadaverina, indolul, scatolul etc. (74), a tulburărilor electrolitice (165), (287).

Astăzi două teorii stau la baza encefalopatiei portale: teoria encefalopatiei endogene, cauzată de substanțe autotoxice hepatice și teoria encefalopatiei exogene cauzată de substanțe neurotoxice rezorbite la nivelul intestinului.

Obişnuit, există o asociere a acestor două mecanisme patogenetice care determină apariția sindromului neuropsihic din cursul insuficiențelor hepatice grave.

2. Ficatul participă la elaborarea materialului plastic al celulei nervoase din encefal.

Prin funcția glucidică se asigură formarea glicogenului din corpul celulei nervoase, factor ce are rol important în procesele de regenerare nervoasă.

Prin funcția protidică și lipidică, ficatul participă la formarea substanțelor lipo-proteice ce alcătuiesc un gel dens, adevărată membrană a celulei.

În interiorul celulei au loc o serie de procese reversibile, a căror producere este condiționată, între altele, și de funcțiile membranei celulei nervoase. Fără existența acestora funcționalitatea și în special funcțiile trofice nu pot fi înțelese.

Lipidele participă la procesul de acetilcolinogeneză, prin acizii grași și colină. Proteinele constituie materialul de suport pentru toate enzimele care participă la metabolismul acetilcolinei (161).

După Popper (cit. de 145), unele substanțe din ficat ar avea o acțiune specifică, de susținere a sistemului nervos central. În lipsa acestora, se produc modificări importante în textura cerebrală.

Ficatul bolnav nu mai poate lua parte la metabolismul unor substanțe vitale organismului (serotonina, catecholaminele, acetilcolina, colinesteraza, histamina etc.) din cauza lipsei unor monoaminoxidaze și decarboxilaze ce intervin în metabolismul acestora.

Scăderea serotoninei, provocată prin deficitul enzimei L-triptofandecarboxilazei și al vitaminei B₆, pare a fi una din verigile lanțului de perturbări metabolice care duc la fenomene de hiperexcitabilitate nervoasă.

Durlach, Quivy și Cachin (117) au găsit, prin dozajul biologic efectuat asupra colonului atropinizat de șobolan, o tendință de scădere a serotoninei sanguine în cazul cirozelor alcoolice provocate. Creșterea serotoninei, după administrarea de triptofan, pare să justifice carența absorbției acestui acid aminat la cirofici.

Dacă ne referim la participarea ficatului în sinteza unui alt mediator chimic acetilcolina, putem deduce rolul imens pe care-l are acesta, în mod indirect, în mediația colinergică centrală prin furnizarea de glucoză, coenzima A, colină etc.

Se poate spune că biosinteza acetilcolinei este corelată cu toate procesele metabolice de la nivelul ficatului în care are loc apariția unor compuși capabili de a se degrada pînă la formarea de radical acetyl. Acesta poate fi activat prin combinarea cu CoA, sub acțiunea catalitică a transacetilazelor și în prezența cofactorilor: acidul alfa-lipoic, cocarboxilaza și DNP.

Această biosinteză va fi deci corelată cu procesul de degradare a glucozei, care duce la formarea acidului piruvic, cel mai important furnizor de grupare acetyl pentru formarea acetilcolinei.

Spre deosebire de produsul ei de sinteză, acetilcolina, cu care apare împreună în aceiași neuroni, colinesteraza este distribuită diferit în unele cazuri, datorită faptului că celula nervoasă are nevoie în vecinătatea sa de un mijloc de neutralizare a excesului de acetilcolină, rezultat fie prin sinteză locală, fie prin transport de la distanță.

Colinesteraza serică inactivează acetilcolina prin hidrolizare în colină și acid acetic (317). Scăderea ei în insuficiența hepatică determină acumularea acestui mediator chimic care provoacă excitații nervoase.

Brown și Harrison (cit. de 7) au constatat — în cursul intoxicațiilor experimentale cu tetraclorură de carbon la iepuri, ciini, șoareci — că colinesteraza hepatică scade în timp ce cifrele sanguine cresc.

Determinarea concentrației colinesterazei plasmatice a fost introdusă în diagnosticul funcțional al ficatului de către Fried și Antopol (139) și s-a încetățenit bine cu toate greutatea legate de identificarea enzimei.

Scăderea concentrației enzimei din plasmă trebuie interpretată patogenetic ca tulburare a sintezei de albumină, condiționată de leziunile celulelor parenchimului hepatic. Unii autori consideră acest test ca examenul funcțional cel mai sensibil și, în consecință, ca singurul care permite și o interpretare prognostică. Rezultatele sînt rareori paralele cu cele ale altor teste funcționale și o legătură strînsă nu există decît cu concentrația de albumină. Determinarea colinesterazei dă totuși rezultate mai sigure decît identificarea albuminei din plasmă.

În stadiile timpurii ale hepatitei epidemice, concentrația colinesterazei din plasmă este de obicei doar puțin redusă. În ciroze se observă adesea valori subnormale și aceasta poate constitui un indiciu pentru afectarea parenchimului hepatic. Modificările în concentrația colinesterazei din plasmă oglesc adesea tendința unei perturbări a ficatului într-o perioadă în care alte examene funcționale ale ficatului nu dau încă nici un fel de indiciu.

O scădere bruscă a enzimei din plasmă (335) se observă adesea ca un semn al recidivei și nu rareori și ca un precursor al trecerii într-o comă hepatică.

Schutz (279) a arătat că există o scădere puternică a colinesterazei plasmatice în epilepsie; Varhsus și Kark (336) nu au putut confirma acest lucru. Antiepilepticele nu influențează colinesteraza nici in vitro și nici in vivo.

Unii cercetători (14) au considerat, ca o modificare mai importantă la cirozi, scăderea alfa-globulinelor, la 40% din 150 de ciroze studiate, și, în legătură cu ele, descreșterea activității colinesterazei, complementului, protrombinei, haptoglobinei; toate fracțiuni alfa-globulinice. Scăderea lor ar reprezenta un deficit al activității celulei hepatice, în timp ce creșterea gama-globulinelor ar reprezenta doar o reacție mezenchimală nespecifică.

Rolul colinesterazei serice în determinarea simptomelor neuropsihice poate fi relevat prin fenomenele halucinatoare vizuale din timpul administrării de muscarină, de exemplu; acestea sînt consecința afectării mediației colinergice din corpii geniculați externi, ca urmare a scăderii activității colinesterazice și a creșterii conținutului în acetilcolină.

Agitația psihomotorie a indivizilor intoxicați cu solanee se datorește, de asemenea, unor perturbări în transmiterea sinaptică colinergică centrală. Exemplul cel mai edificator ni-l oferă fenomenele neuro-paralitice de intoxicație gravă, provocate de esterii organo-fosforici de tipul DEP, tabunului, prin mecanismul inhibării ireversibile a colinesterazelor.

Rolul histaminei ca mediator chimic a fost arătat de către Harris și col. (158), care au identificat-o în hipotalamus și neurohipofiză. Ficatul intervine în elaborarea histidinei; L-histidindecarboxilazele catalizează decarboxilarea histidinei cu formare de histamină. Benetato și col. (31) au arătat că eliberarea acestei amine biogene constituie un moment important în activitatea sistemului hipotalamo-hipofizar. Grossland (100) a descoperit că cerebelul conține cantități mari de histamină, iar tulburările de echilibru, care beneficiază de tratamentul cu antihistaminice ar putea avea la bază, printre altele, și o tulburare a proceselor de inactivare a histaminei în cerebel.

Metilarea histaminei, care are loc în ficat, este principala cale de catabolizare a histaminei cerebrale (353). Mitchell (219) susține că în bolile de ficat se produce adesea o creștere a histaminei în sânge care determină pruritul cutanat.

3. Sindromul neurotoxic din insuficiența hepatică este rezultatul nu numai al acumulării amoniacului și a produșilor toxici, care scapă de bariera hepatică, ci și al corpurilor formici, cetonici și a invadării organismului cu polipeptide produse prin citoliză hepatică. În plasmă vor apărea proteine de tip patologic. Acumularea substanțelor formil duce la inhibiția enzimelor ciclului Krebs și așa deficitar, ceea ce scade foarte mult sinteza ATP-ului.

Mitocondria lipsită de ATP pierde enzime prin creșterea permeabilității de membrană și permite ionilor de Ca^{++} și Na^+ să pătrundă în mitocondrie și să inhibe fosforilarea oxidativă.

Ciclul Krebs deficitar duce la acumularea de metaboliți, care modifică pH-ul celular și permite eliberarea enzimelor litice din lizozomi, care vor distruge structura hepatocitului.

Distrugerea structurii celulare ar fi, deci, o consecință a perturbării biochimice. Deficiența ciclului Krebs provoacă acumularea tuturor metaboliților. Acizii lactic, piruvic și alfa-cetoacizii sînt derivați spre sinteza de corpi cetonici. Prin decarboxilările specifice ale acidului glutamic în sistemul nervos rezultă acidul gama-amino-levulinic, o substanță neurotoxică (145).

Snell și Butt (cit. de 133) explică apariția encefalopatiei portale ca fiind o consecință a acumulării în sânge a acidului piruvic și a acidului lactic, dar aceste afirmații sînt combătute, căci în oboseală, tireotoxicoză și avitaminoze grave, deși concentrația acidului piruvic este mare, nu se întîlnesc obligatoriu fenomene neuropsihice de tipul celor din encefalopatia portală.

Alți autori (105), (282), (283) găsesc valori crescute ale acidului piruvic, acidului lactic și alfa-cetoglutaric, în strînsă legătură cu importanța semnelor neurologice, dar fără raport cu valorile amoniemiei.

Scherre (cit. de 133) explică fenomenele nervoase din cursul insuficienței hepatice ca fiind o urmare a leziunilor gliale astrocitare, ca o consecință a acțiunii toxinelor necon-

jugate sau autotoxinelor hepatice. Păun (cit. de 145) conchide că fenomenele nervoase din insuficiența hepatică pot fi puse mai curînd pe seama efectelor etilismului sau a carențelor vitaminice, iar Labbé și Bith au incriminat în geneza encefalopatiei creșterea corpiilor cetonici în sîngele hepaticilor.

Cetoza este rezultatul dezechilibrului a două procese: generarea de corpi cetonici în țesutul hepatic și oxidarea extrahepatică a corpiilor cetonici în rinichi și țesutul muscular. Corpii cetonici nu par a fi toxici prin ei înșiși; eliminarea acidului acetilacetic și beta-hidroxibutiric, care sînt acizi destul de puternici, necesită ionul de Na^+ , deci un consum al rezervei de alcali din organism, ceea ce duce la acidoză și dehidratarea organismului (292).

Prin procesul chimic de transaminare, ficatul participă la sinteza și degradarea aminoacizilor și, în același timp, la stabilirea conexiunii dintre metabolismul glucidelor și proteinelor prin intermediul cetoacizilor participanți ai ciclului tricarboxilic. Astfel, acidul piruvic, oxalacetic, alfa-cetoglutaric sînt acceptorii cei mai frecvenți ai grupării aminice.

Transaminazele, specifice diferitelor substraturi, dar cu influențe deosebite asupra țesutului cerebral, par a fi două: *L-alanin-alfa-cetoglutamat transaminaza*, una din primele transaminaze cunoscute de Braunstein și Krițman (cit. de 292), care catalizează reacția de transaminare reversibilă de pe alanină pe acid alfa-cetoglutaric, cu formare de acid piruvic și acid glutamic; *L-aspartat-alfa-cetoglutarat transaminaza*, care catalizează reacția de transfer reversibil al grupării aminice de pe acidul aspartic pe acidul alfa-cetoglutaric, cu formare reversibilă de acid oxalo-acetic și acid glutamic.

Transferazele alcătuiesc grupa enzimelor, care catalizează reacția de transfer a unor grupări funcționale de pe un donator al acestor grupări pe un acceptor al acestora. În acest transfer energia de legătură a grupării transferate este conservată.

Din grupa acestora face parte ornitin-carbamil-transferaza, enzimă a funcției ureo-genetice a ficatului; ea favorizează desfășurarea ciclului ureo-formator, catalizînd echilibrul ornitin-citrulină.

Ornitină + carbamil $\xrightleftharpoons{\hspace{1cm}}$ citrulină.

Se știe că această enzimă a ciclului de ureogeneză există în mari cantități în ficatul uman.

Creșterea ornitin-carbamil-transferazei (OCT) din ser este socotită astăzi printre testele cele mai specifice ale sistemului de citoliză hepatică; aceeași semnificație de citoliză o are și creșterea transaminazelor serice. Citoliza hepatică acută și masivă aduce de la nivelul ficatului în ser un bogat și abundent material enzimatic, metabolic și toxic totodată pentru celula nervoasă.

Dar aceste teste enzimatică nu stabilesc nici o relație între episoadele comei hepatice a ciroticilor și procesele de necroză parenchimatoasă chiar atunci când dozajul a fost efectuat timp mai îndelungat (224).

CERCETĂRI CLINICE ȘI EXPERIMENTALE ÎN ENCEFALOPATIA PORTALĂ

1. Modificări biochimice

Din studiul a numeroase lucrări clinice și experimentale, reiese că encefalopatia portală este plurigenetică. Perturbarea metabolismului cerebral poate fi legată fie de insuficiența substratului biochimic, care alcătuiește structura și asigură funcționalitatea neuronului, fie de perturbarea sistemului enzimatic, care intervine în degradarea acestui substrat (145).

În cirozele hepatice venoase, unde se dezvoltă o circulație colaterală, predomină tulburările metabolismului intermediar și șuntarea ficatului.

Substratul biochimic energetic folosit de celula nervoasă, aproape în exclusivitate, este glucoza. Adevărata sursă de energie pentru celula nervoasă este oferită de fosforilarea oxidativă a glucozei și mai puțin de către degradarea anaerobiotică. De aici rezultă și rolul important ce-i revine oxigenului în metabolismul cerebral.

Unii autori (176) afirmă că, consumul de oxigen cerebral în coma hepatică este redus, coexistind cu un aport de oxigen și glucoză în limite normale. Chermack (90), dimpotrivă, constată în coma hepatică o creștere a consumului de glucoză. De aici rezultă că ar trebui de căutat cauza comei hepatice într-o disfuncție enzimatică (308).

Scăderea colinesterazei plasmatice în cursul insuficienței hepatice ar atrage după sine un exces de acetilcolină, care ar fi răspunzătoare de apariția fenomenelor neuropsihice din comele hepatice. Această ipoteză nu ar fi în afara criticii,

deoarece administrarea experimentală de anticolinesterazice nu ar realiza tabloul clinic asemănător celui din comele hepatice, după cum nici administrarea de colinesterază nu ameliorează starea clinică.

Unii autori leagă tulburările grave de conștiință din coma hepatică de perturbarea metabolismului porfirinelor. Dar reducerea sau absența coproporfirinelor din coma hepatică nu explică apariția acestor tulburări nervoase, deoarece nu este demonstrat încă rolul fiziologic al coproporfirinei în metabolismul celulei nervoase (334). Pe de altă parte, injectarea unor cantități mari de uroporfirină sau porfobilinogen nu s-a dovedit toxică pentru animalele de experiență.

*

* * *

Datele clinice și experimentale scot în evidență în ultima vreme rolul deosebit al vicierei metabolismului azotat, în patogenizarea tulburărilor neuropsihice din insuficiența hepatică gravă. Hahn (cit. de 123) vorbește de „intoxicația cu carne” la câinii cu fistulă Eck, punând toate tulburările neurologice în legătură cu trecerea în circulația generală a unor produse toxice rezultate din digestia cărnii. Matthews (cit. de 123) a constatat la câinii cu fistulă Eck hrăniți cu carne o creștere a amoniemiei. Lour (198), injectând urează la câini, a obținut același tablou clinic, ataxie și convulsii ca după intoxicația cu carne. Ulterior, Plum (254), perfuzând soluții de săruri de amoniu intravenos la câini, a obținut o serie de tulburări nervoase și comă.

Și în patologia clinică umană s-au întâlnit o serie de tulburări neuropsihice asemănătoare celor experimentale prin administrarea unui prânz bogat în carne la bolnavii cu o suferință hepatică gravă.

O serie de lucrări experimentale și clinice arată în ultima vreme că resorbția sau accentuarea producerii de amoniac la nivelul intestinului este o cauză importantă în instalarea sindromului neuropsihic la hepatici.

Principalele argumente pentru teoria amoniacală a encefalopatiei hepatice sînt :

- administrarea de compuși ai amoniacului la cirofici poate provoca accidente comatoase ;
- ingerarea de proteine în cantități mari sau hemoragiile digestive pot crește producția de amoniac intestinal ;
- amoniemia arterială și venoasă sînt crescute în encefalopatiile hepatice ;
- după administrarea de săruri de amoniu la cîini, s-a reprodus experimental encefalopatia hepatică (73).

a) Semnificația fiziopatologică a amoniacului

Amoniacul sanguin are, după Bessman și Bogaert (50), (59), două surse : una, provenind din procesele de dezaminare a acizilor aminați din mușchi și rinichi și, în special, din dezaminarea glutaminei, și alta, provenind din intestin, prin acțiunea bacteriilor asupra conținutului proteic, de unde apare bogăția în amoniac a sîngelui portal. Un substrat important este dieta proteică, dar un substrat mai important poate fi ureea, întrucît 3—5 g de amoniac sînt produse în fiecare zi prin această sursă. Amoniacul este capabil să se modifice bidi-recțional, traversînd suprafața peretelui intestinal prin difuziune ionică, conform concentrației de gradient și prin difuziune neionică, mai mult partea acidă. Astfel, amoniacul normal trece prin peretele intestinului în sînge, datorită concentrației sale mari pe suprafața intestinului, cît și datorită alcalinității conținutului său. Amoniacul este secretat normal în partea superioară a tractusului gastrointestinal, unde transformarea sa este influențată în special de concentrația gradientelor, gradientul pH existent este mai puțin important (179). Amoniacul ajuns la ficat este transformat în uree prin ciclul lui Krebs-Henseleit și doar o cantitate foarte mică rămîne în circulația generală. O parte din amoniac suferă un proces de catabolism la nivelul creierului și mușchilor, unde se combină cu acidul alfa-cetoglutaric, dînd acidul glutamic, care, primind din nou amoniac, se transformă în glutamină, produsul de transport netoxic al amoniacului în organism. În ciroze și hepatitele acute, dezvoltîndu-se considerabil flora jejuno-ileală, are loc o supraproducție a deșeurilor azotate și a amoniacului.

Amoniogeneza poate fi crescută după aport masiv de proteine sau după hemoragii digestive. În hipertensiunea portală, amoniacul provenit din intestin ocolește ficatul prin colateralele venoase și intră direct în circulația generală. Dacă leziunile hepatice nu sînt prea întinse, iar funcția de detoxifiere nu este compromisă, amoniacul, reîntors prin artera hepatică, este transformat în uree, prin ciclul Krebs, și apoi eliminat prin urină. În această circumstanță manifestările clinice ale encefalopatiei sînt foarte discrete. Cînd aportul de amoniac este mare ca în hemoragiile digestive, administrare de metionină, rășini amoniacale, săruri de amoniu, iar capacitatea de neutralizare a ficatului este depășită, apar semnele intoxicației amoniacale (215). Același lucru are loc și în situația anastomozelor porto-cave chirurgicale, cînd coexistă și o disfuncție hepatică.

b) Acțiunea sărurilor de amoniu asupra activității electrice cerebrale la animale

Administrarea sărurilor de amoniu la șobolani crește excitabilitatea nervoasă cerebrală și scade pragul la electroșoc. Administrarea unor doze crescute de săruri de amoniu deprimă complet activitatea bioelectrică cerebrală, indiferent de pH sanguin (338).

Vasilevskaia (327) a studiat efectul modificărilor chimice ale mediului intern al organismului asupra electrocortico-gramei la iepuri. Administrarea intravenos sau prin fistulă gastrică de diferite substanțe acide sau bazice a provocat apariția de unde lente, ample, în zonele motorii parietale, după o perioadă de latență de 20—30 minute de la administrare. Modificările electrice nu au apărut la concentrațiile de glucoză și HCl, care se găsesc în mod obișnuit în stomac, nici la introducerea de apă.

În afara originii intestinale, i se recunoaște amoniacului și o geneză în sistemul nervos, ca rezultat al metabolismului cerebral.

Unii autori (99), (326) au demonstrat că la orice excitație propagată în sistemul nervos central crește concentrația amoniacului în țesutul cerebral. Fenomenul se produce și la exci-

tare electrică, mecanică, optică sau de altă natură a nervului periferic, la stimularea farmacologică a creierului, după electroșoc, în timpul elaborării reflexelor condiționate și sub influența concentrației crescute de oxigen (99).

Waelsch (346) a arătat că inhibiția prin somn medicamentos poate duce la o scădere a amoniacului cerebral.

Modificările amoniacului par să fie legate de orice schimbare a stării funcționale a țesutului cerebral, încât unii autori le-au considerat ca pe un indicator biochimic în definirea ambelor stări funcționale principale nervoase: excitație și inhibiție.

Benetato și col. (32) au arătat că efortul mare, dar de scurtă durată la șobolani, produce o dereglare profundă a metabolismului proteic cerebral, ce se exprimă printr-o acumulare de amoniac, o scădere pronunțată a acidului glutamic și a azotului proteic solubil. Aceste modificări se accentuează, dacă efortul se efectuează la temperaturi înalte și se manifestă prin tulburări pronunțate din partea sistemului nervos: agitație, încordare musculară, astenie pronunțată, anorexie și convulsii. Aceste manifestări coincid celor întâlnite la cîinii lui Pavlov cu fistulă Eck, hrăniți cu carne. Probabil că, în geneza acestor tulburări, participă și glandele suprarenale, în condițiile de suprasolicitare bruscă la care sînt supuse.

În activitatea sistemului nervos, în concepțiile actuale se acordă o importanță deosebită procesului de proteoliză și de amoniogeneză.

În lumina concepțiilor de mai sus, o serie de autori (cit. de 32), atribuie denaturării reversibile a proteinelor, un rol esențial în procesul de excitație nervoasă.

Confirmarea experimentală a acestei concepții a adus-o Benetato și col. (33), care au studiat, la șobolani, procesul de denaturare reversibilă a proteinelor din nervi, în raport cu modificările survenite în proprietățile lor funcționale fundamentale (excitabilitatea, conductibilitatea și labilitatea) după suprarenalectomie.

O serie de lucrări (34), (35), (36) aduc o contribuție importantă la studiul interrelațiilor metabolismului cerebral și electrogeneza cerebrală în diverse stări funcționale, precum și a mecanismelor nervoase și umorale de reglare a funcțiilor.

Folosind metoda capului izolat de ciine, ei au arătat că excitarea electrică a formației reticulate mezencefalice, urmată de trezire electrică, provoacă o creștere a debitului cerebral și o intensificare a metabolismului, exprimată prin creșterea consumului de oxigen și glucoză. Amoniogeneza cerebrală crește, ca rezultat al proceselor de proteoliză, se produce o eliberare accentuată a mediatorilor chimici, concomitent cu o activare a procesului de electrogeneză cerebrală. Din aceste cercetări rezultă că există posibilitatea unui mecanism umoral în paralel cu cel nervos, în activitatea de electrogeneză cerebrală.

Cum se explică toxicitatea amoniacului asupra creierului?

Toxicitatea sărurilor de amoniu crește în condiții de hipoxie (347) și, mai mult, când oxigenul scade sub valoarea de 13%; atunci când pH este crescut sau tensiunea bioxidului de carbon este scăzută, alcaloza respiratorie poate altera cedarea oxigenului la nivelul țesutului cerebral și poate scădea consumul de oxigen.

După ipoteza lui Bessman, ficatul lezat, nefiind capabil să detoxifice amoniacul prin intermediul ciclului ureogenetic, recurge la combinarea acestuia cu acidul alfa-cetoglutaric și cu acidul glutamic, pentru a forma glutamina, care, ulterior se poate transforma în acid glutamic; așadar, rezultă o epuizare a rezervelor de acid alfa-cetoglutaric, care este un element esențial și indispensabil al ciclului tricarboxilic, iar scoaterea lui din ciclu, concomitent cu împiedicarea intrării în ciclu a unor constituenți de bază, va determina o scădere a fosforilărilor oxidative și a metabolismului creierului. Acidul glutamic, dând naștere prin decarboxilare la acidul gama-aminobutiric (GABA), prin scăderea lui va provoca o insuficiență în GABA, având ca rezultat impulsuri electrice de tip convulsivant.

Dar, față de teoria amoniacală s-au formulat și unele rezerve:

— existența unor come hepatice cu amoniemie normală (295);

— existența de hiperamoniemie în unele ciroze fără manifestări clinice de encefalopatie.

Pentru encefalopatia ciroticilor cu circulație colaterală foarte dezvoltată, se poate accepta termenul, propus de Sheilla

Sherlock (285), de encefalopatie porto-cavă, înțelegându-se prin aceasta șuntarea ficatului. După Thölen și Bigler (312), în encefalopatiile și comele prin hepatită virală, se produc dereglări în procesele oxido-reductoare ale acidului piruvic și o adevărată concurență între metabolismul celular și virus pe seama ciclului acizilor tricarboxilici, a acidului adenozintrifosforic și a substratului necesar formării sintezei acidului ribonucleic.

Hiperamoniemia periferică este consecința fie a insuficienței hepatice grave (hepatita acută), fie a unei anastomoze porto-cave dezvoltată (ciroza hepatică); în ciroza hepatică, pe lângă o rețea anastomotică bogată, există și un grad de insuficiență hepatică, care contribuie la creșterea amoniemiei.

În ceea ce privește rolul amoniemiei în determinarea encefalopatiei portale, părerile autorilor sînt contradictorii.

Lasse (189) — sprijinit pe faptul că administrîndu-se săruri de amoniu la subiecți fără leziuni hepatice, se obține un sindrom asemănător celui din encefalopatia portală — acordă importanță hiperamoniemiei în declanșarea acestui sindrom la hepatici. Nilson (233), corelînd amoniemia venoasă cu tulburările neuropsihice ale hepaticilor, stabilește un paralelism între acestea. Stahl și col. (295) au semnalat un număr important de come hepatice cu tulburări neuropsihice, dar cu o amoniemie chiar sub 1 gama/ml sînge. Ferguson (129) și Eckenhoff (119) conchid că encefalopatia portală poate fi corelată mai curînd cu creșterea amoniului arterial. Ei găsesc în coma hepatică cifre mai crescute ale amoniului arterial decît ale celui venos.

Valorile mai scăzute ale amoniului venos s-ar explica prin fixarea sa de către țesuturi. Astfel, după Mollaret și col. (222) țesutul muscular ar compensa incapacitatea ficatului lezat de a reține amoniacul și a-l cataboliza. Alți autori (221) își exprimă părerea că țesutul cerebral, în condițiile creșterii amoniemiei, ar fixa amoniacul și, prin procesul de transaminare, ar forma glutamina și amoniac în prezența ATP-ului, furnizorul de energie.

Prin utilizarea acidului alfa-cetoglutaric, component al ciclului Krebs, se perturbă procesul de degradare aerobiotică a glucidelor, sursa principală pentru celula nervoasă. Aceste date sînt demonstrate experimental de către Plum și col. (254),

care, perfuzînd intracarotidian amoniac, determină o scădere a cetoglutaratului cerebral.

Rapin și col. (261) și Moore (223) conchid că cifra amoniacului în lichidul cefalo-rahidian crește în cursul comei hepatice mai repede decît în sînge. Cifrele amoniacului din lichidul cefalo-rahidian par independente de gradientul pH între lichidul cefalo-rahidian și sînge și variază numai în funcție de amoniacul arterial.

Unii autori neagă rolul amoniacului în patogeniza encefalopatiei porto-cave. Astfel, Mollaret (220) a observat că perfuziile de acid glutamic și arginină, care reduc hiperamoniemia, nu modifică starea clinică sau traseele EEG la cirofici. Stahl (296) conchide că hiperamoniemia din comele hepatice ar fi numai un indiciu al resorbției de substanțe azotate degradate la nivelul intestinului. Același lucru îl susțin și Lée (183) și Ferguson (129).

Am putea spune că rolul hiperamoniemiei este mai mare sau mai mic în determinarea sindromului neuropsihic al insuficienței hepatice, în funcție de afecțiunea hepatică care o generează. Astfel, în hepatopatiile acute, rolul ei este minim, pe cînd în cazul cirozelor, fiind determinată de hemoragii digestive, alimentație carnată, administrarea de săruri de amoniu, rolul ei este deosebit de important. În ciroze, la acțiunea toxică a amoniacului se mai adaugă și acțiunea altor substanțe de degradare proteică de la nivelul intestinului, care nu sînt oprite de bariera hepatică. Astfel, Balagot și col. (18) acordă un rol deosebit în patogeniza sindromului neuropsihic substanțelor fenolice, resorbite în cantitate mare și neconjugate de ficatul cirofic.

Hiperamoniemia pare să aibă o valoare și pentru diagnosticul etiologic al hemoragiei digestive (214); ea pare fi crescută în 14% din hemoragiile digestive necirofice (76).

Se crede că 25% din ureea produsă în organism trece tractusul digestiv, unde este aproape complet hidrolizată în amoniac și urează. În uremie producerea amoniacului de la uree crește cu mult mai mult, contribuind la determinarea encefalopatiei portale (180).

Lipsa de specificitate a hiperamoniemiei pentru insuficiența hepatică rezultă și din faptul că hiperamoniemia poate fi crescută și la emfizematoși (118), la cei arși (175), în insu-

ficiența cardiacă (51) și în cursul șocului hemoragic experimental (230).

Neurotoxicitatea amoniacului este greu de explicat atât experimental, cât și clinic. Astfel, ionul amoniu, chiar în concentrații superioare acelor care sînt realizate în coma hepatică, nu inhibă consumul de oxigen în creierul șobolanului (346).

Ca argument clinic care limitează rolul amoniacului în encefalopatia portală se menționează că, clorura de amoniu este cîteodată bine tolerată de cirofici (43), iar hiperamonie-mia provocată cu acetat de amoniu nu alterează totdeauna traseele EEG ale ciroticului (296).

Într-un studiu pe care l-am efectuat pe un lot de 36 ciroze hepatice, în care am urmărit relațiile sindromului neuropsihic cu modificările bioelectrice cerebrale, am dozat în cadrul sindromului biochimic, amoniacul arterial, venos și din lichidul cefalo-rahidian, alături de alți parametri biologici, obținînd unele rezultate discutabile (306).

La majoritatea cazurilor cercetate s-au constatat valori crescute ale amoniacului arterial, venos și din lichidul cefalo-rahidian; amoniacul arterial a prezentat valori mai crescute în cirozele compensate, iar cel venos în stadiul de encefalopatie portală. Unii autori (95) au găsit amoniacul din lichidul cefalorahidian cu mult mai ridicat decît în sînge. Diferența arteriovenoasă constatată de noi s-ar explica printr-o captație a amoniacului din vene de către celulele musculare și nervoase (359).

În cirozele decompensate, cu alterarea gravă a celulei hepatice, situația se prezintă cu o creștere a amoniacului venos, sistemul enzimatic tisular menționat fiind deficitar (298).

În coma profundă cifrele amoniemiei arteriale și venoase tind să se egaleze (109).

Acolo unde starea psihică a bolnavilor era dominată de stupeoare, iar pe traseul electroencefalografic apăruse ritmul delta monomorf, teta și alfa neregulat, am constatat că amoniemia atingea cifrele cele mai mari în sîngele venos pînă la 3,4 gama/ml sînge, iar în cel arterial în jur de 3 gama/ml sînge. Normal nu există nici o diferență între amoniemia arterială și cea venoasă. Sînt autori care afirmă că în pre-comă amoniacul arterial ar fi mai ridicat ca cel venos, dar nu

dau nici o explicație acestui fenomen (48), (307). Cazurile în care creșterile amoniemiei nu erau în concordanță cu starea psihică și traseele EEG, atestă că există hiperamoniemii bine tolerate, fiind imposibil de a se fixa o limită de la care manifestările neuropsihice și electrice ar putea să apară (16).

După unii autori (95) cifrele crescute ale amoniacului din lichidul cefalo-rahidian ar reflecta mai fidel supraîncărcarea cerebrală, pe cînd sîngele venos nu ar permite totdeauna corelații electrobiologice precise.

Kellaway, Wise (cit. de 65), Sherlock, Summerskill, Whitte și Phear (289) subliniază importanța tulburărilor metabolismului amoniacal în modificările electroencefalografice, iar, din punct de vedere clinic, ei descriu sindromul „encefalopatiei porto-cave“.

Celle și Pellet, ca și alții, într-un studiu pe 76 cirofici, nu au găsit un paralelism între gradul hiperamoniemiei și anomalile electrice, forma de ciroză, tulburările neuropsihice și prognosticul imediat al bolii. Ei admit rolul amoniacului în determinarea tulburărilor neuropsihice din ciroze, dar pentru ei acest fapt nu este exclusiv.

Corelația dintre amoniac și semnele clinice este cîteodată nulă. Tratatamentul comei hepatice prin hemodializă, dializă peritoneală sau epurație extracorporeală prin rezine schimbătoare de ioni, poate coborî amoniemia arterială, fără să antreneze prin aceasta ameliorarea clinică (43), (288).

Așadar, rezultă că hiperamoniemia nu variază totdeauna paralel cu starea de conștiință. Bessman (51) explică acest fapt în felul următor: acidul glutamic este oxidat în acid alfa-cetoglutaric prin dehidrogenaza sa specifică. Aceste reacții eliberează două molecule de amoniac care, atunci cînd concentrația de amoniac sanguin este destul de joasă, favorizează ciclul lui Krebs. Cînd amoniacul crește peste normal, reacția se inversează și se blochează ciclul Krebs. Injectînd săruri de amoniu la șoareci, în doze de $1/2$ D.M.L., Bessman a observat scăderi ale ciclului alfa-cetoglutaric cerebral, corespunzător creșterii amoniacului.

Dacă reacția glutamicodehidrogenazei este mai puțin inversată și procesul de formare a acidului glutamic pe seama acidului alfa-cetoglutaric se face la nivel scăzut, atunci va trece o perioadă lungă de timp pînă la blocarea ciclului

Krebs; blocarea datorită tocmai scăderii acidului alfa-cetoglutaric și deci hiperamoniemia va trebui să acționeze mult mai mult. Cum adesea vîrfurile de creștere ale hiperamoniemiei sînt pasagere, înainte ca să se ajungă la blocarea ciclului Krebs, hiperamoniemia scăzînd, bolnavul se remite metabolic și nu ajunge să intre în comă.

Numai în cazul unei inversări masive a reacției glutamico-dehidrogenazei, ciclul Krebs blocîndu-se rapid, hiperamoniemia va fi întovărășită automat de tulburări ale stării de conștiință.

Dar dacă se admite un anumit nivel critic al componentelor ciclului Krebs sub 50%, la care apar tulburări de conștiință, se poate observa că atingerea acestui nivel este dependentă atît de concentrația amoniacului în sînge, cît și de timpul de acțiune al hiperamoniemiei. O mică creștere a amoniemiei, ca de obicei, va inversa puțin reacția glutamico-dehidrogenazei, va necesita o perioadă mai lungă de timp pentru a bloca ciclul Krebs, așa cum s-a arătat. O creștere masivă și bruscă, inversînd mult reacția menționată, va modifica imediat starea de conștiință. Odată nivelul critic pentru acidul alfa-cetoglutaric fiind atins, atunci și bolnavul cu hiperamoniemie importantă cît și cel cu amoniemie scăzută vor intra în comă. Același lucru se poate întîmpla și la revenirea din comă: amoniemia poate fi mică, dar refacerea componentelor ciclului Krebs poate dura mai multă vreme și astfel va da naștere la discordanțe între valoarea amoniemiei și tulburările neuropsihice.

Waelsch și col. (339) au adus date noi asupra metabolismului amoniacului cerebral cu ajutorul metodelor moderne. Ei au efectuat perfuzii cu acetat de amoniu marcat cu N^{15} , în carotidele pisicii, eliminînd astfel factorul hepatic. Concentrațiile crescute de amoniac duc la convulsii și la depri-marea activității electrice, dar aceste modificări sînt reversibile. N^{15} marcat a fost găsit în concentrații masive în grupul -amido al glutaminei, dovedind astfel intervenția reacției de sinteză a glutaminei în detoxificarea amoniacului.

De asemenea, cu ajutorul bicarbonatului de Na marcat cu C^{14} , autorii au demonstrat că creierul de pisică poate fixa în vivo CO_2 la acidul piruvic, pentru formarea acidului oxal-acetic.

Aceste cercetări pun în discuție teoria blocării ciclului Krebs prin scăderea acidului alfa-cetoglutaric, fără să rezolve însă problema interferării amoniacului cu metabolismul cerebral.

Și noi am întâlnit situații în care creșterile amoniacului sanguin au fost însoțite de manifestări patologice ale traseului EEG și invers, când apariția acestor modificări nu a putut fi explicată prin cifrele normale ale amoniacului sanguin. În aceste cazuri s-ar pune în discuție rolul altor factori și în special rolul alcalozei și al hipokaliemiei.

Moretti (224) afirmă că în encefalopatia porto-cavă a ciroticilor, în afara intoxicației amoniacale, trebuie considerate și alte cauze toxice neamoniacale, ca și unii factori importanți ca anemia și hipotensiunea arterială. Trebuie de ținut seama și de starea mintală anterioară comei și de starea vasculară cerebrală în momentul apariției acesteia. Cea mai mică supraîncărcare toxică amoniacală sau cea mai mică scădere a irigației sau a oxigenației cerebrale este suficientă pentru a provoca coma hepatică. Aceiași autori au arătat la ce punct anemia ar crește sensibilitatea creierului la amoniac.

Rolul anemiei pare pentru Moretti atât de mare, încât el este pentru combaterea ei, totdeauna, prin transfuzii, chiar dacă aceasta comportă o supraîncărcare amoniacală.

Encefalopatia porto-cavă chirurgicală apare mai frecvent la pacienții în vîrstă (262), probabil în funcție de o anumită insuficiență vasculară cerebrală.

Multe droguri sedative și hipnotice sînt metabolizate de ficat și acțiunea lor depresoare asupra funcției cerebrale poate fi sporită în bolile de ficat, precipitînd encefalopatia. La bolnavii cu o tendință la encefalopatie hepatică, creierul poate fi mai sensibil la asemenea droguri.

Infecțiile intercurrente se asociază adesea la dezvoltarea encefalopatiei, reducînd funcția hepatică și crescînd catabolismul proteic.

Constipația crește șansa pentru degradarea bacteriană a conținutului azotat a intestinului gros.

Bazele fiziopatologice ale tratamentului encefalopatiei portale se sprijină pe reducerea produselor azotate din intestin și suprimarea bacteriilor.

c) Hipokaliemia ciroticilor

În ultima vreme se tinde tot mai mult să se admită că hipokaliemia antrenează o alcaloză, care stimulează amoniogeneza renală, deși părerile autorilor sînt controversate și în ceea ce privește variațiile pH-ului și ale electroliților în cursul insuficienței hepatice.

Lemaigre, într-un studiu efectuat pe 88 cirofici, n-a găsit nici o tendință la alcaloză; a găsit în schimb o legătură între amoniemie și tulburările neuropsihice ale bolnavilor.

Rohmer (267) crede că hiperamoniemia declanșează foarte rar tulburări neurologice și electroencefalografice, cînd este izolată, și că anemia, modificările pH-ului și hipokaliemia produc perturbări ce sensibilizează țesutul nervos.

În ceea ce privește variațiile pH-ului, cel mai frecvent se constată o alcaloză respiratorie, pH-ul fiind cuprins între 7,45—7,60 (42), (223), (257), (318), (322). Explicarea acestor fapte ar putea fi dată de o hiperventilație pulmonară (166), (259), (318).

După alți autori s-ar întîlni o acidoză (224), (257). Dar mecanismul prin care insuficiența hepatică gravă poate perturba metabolismul cerebral nu este încă stabilit. O supoziție legată de rolul acidozei metabolice în determinarea comei hepatice, realizată de surplusul de cetoacizi (acidul piruvic, acidul lactic, acidul cetoglutaric (197), care s-ar asocia perturbării sistemului enzimatic cerebral, nu poate fi temeinică, deoarece alți autori (227) au găsit valori moderat scăzute ale R.A. și pH-ului sanguin în coma hepatică.

Moretti menționează că, în această situație, pentru a nu greși în terapeutică, cel mai bun lucru este de a nu ține seama de nici o regulă și de a măsura pH-ul în mai multe reprize, pentru fiecare bolnav.

Modificările electroliților au fost și ele prezentate variabil de diverși autori. Cel mai frecvent se semnalează o hiponatremie cu hipovolemie care este de prognostic rău în faza terminală a cirozelor (165), (280). Această coborîre a valorilor este uneori în raport cu o hiperazotemie.

Și kaliemia este variabilă pentru unii autori (141) și se cere să fie, de asemenea, dozată în mai multe reprize. După utilizarea diureticelor se întîlnește constant o hipokaliemie

(262). Iar în faza terminală a cirozei poate fi întâlnit și un sindrom de creștere a kaliemiei-azotemiei-oligurie (329).

Scăderea potasiului seric poate antrena o creștere a amoniacului arterial prin stimularea amoniogenezei renale.

Depleția de potasiu însoțește frecvent diurezele provocate de droguri. Pierderea de potasiu este însoțită de alcaloză extracelulară, care poate ajuta difuziunea amoniacului în creier; în pierderea de potasiu există, de asemenea, o acidoză intracelulară care poate ajuta la captarea amoniacului în celulele nervoase. În pierderea de potasiu ionii de amoniu pot substitui ionii de potasiu în celulă; corecția hipokaliemiei prin supliment de potasiu este asociată cu o descreștere în producția amoniacului renal. Pierderea de potasiu datorită altor cauze, ca de pildă asocierea acidozei tubulare renale, dieta săracă în potasiu sau rezinele schimbătoare de ioni au un efect similar asupra producției de amoniu.

Acetazolamida, inhibitor al anhidrazei carbonice, poate produce o creștere a amoniemiei și encefalopatie la subiecții cu boli de ficat. Creșterea amoniemiei poate fi datorită blocării amoniacului periferic. Tratamentul prelungit cauzează o acidoză metabolică, care este un stimul pentru producerea amoniacului renal.

Dezechilibrul hidroelectrolitic agravează intoxicația amoniacală, în stadiul final, ajungându-se la o insuficiență renală cu hiperazotemie.

Myschetzky (227) și Hoagland (173) acordă o importanță deosebită dezechilibrului hidroelectrolitic (hiponatremiei și hipokaliemiei) în declanșarea encefalopatiei portale. Aceste perturbări pot determina apariția comelor tranzitorii la cirofici în diferite circumstanțe de spoliere a organismului de aceste elemente minerale, dar, după alții (334), ele sînt neînsemnate. Pe de altă parte, corectarea deficitului sodic și potasic de cele mai multe ori nu influențează tabloul neuropsihic la acești bolnavi.

În cercetările noastre pe un lot de 36 ciroze, la care am urmărit electroliții și R.A. în paralel cu tabloul neuropsihic și aspecte ale EEG (306), am constatat la 19 ciroze decompensate vascular o hipokaliemie însoțită de hiperamoniemie, tulburări neuropsihice și EEG, cu unde delta monomorfe. La

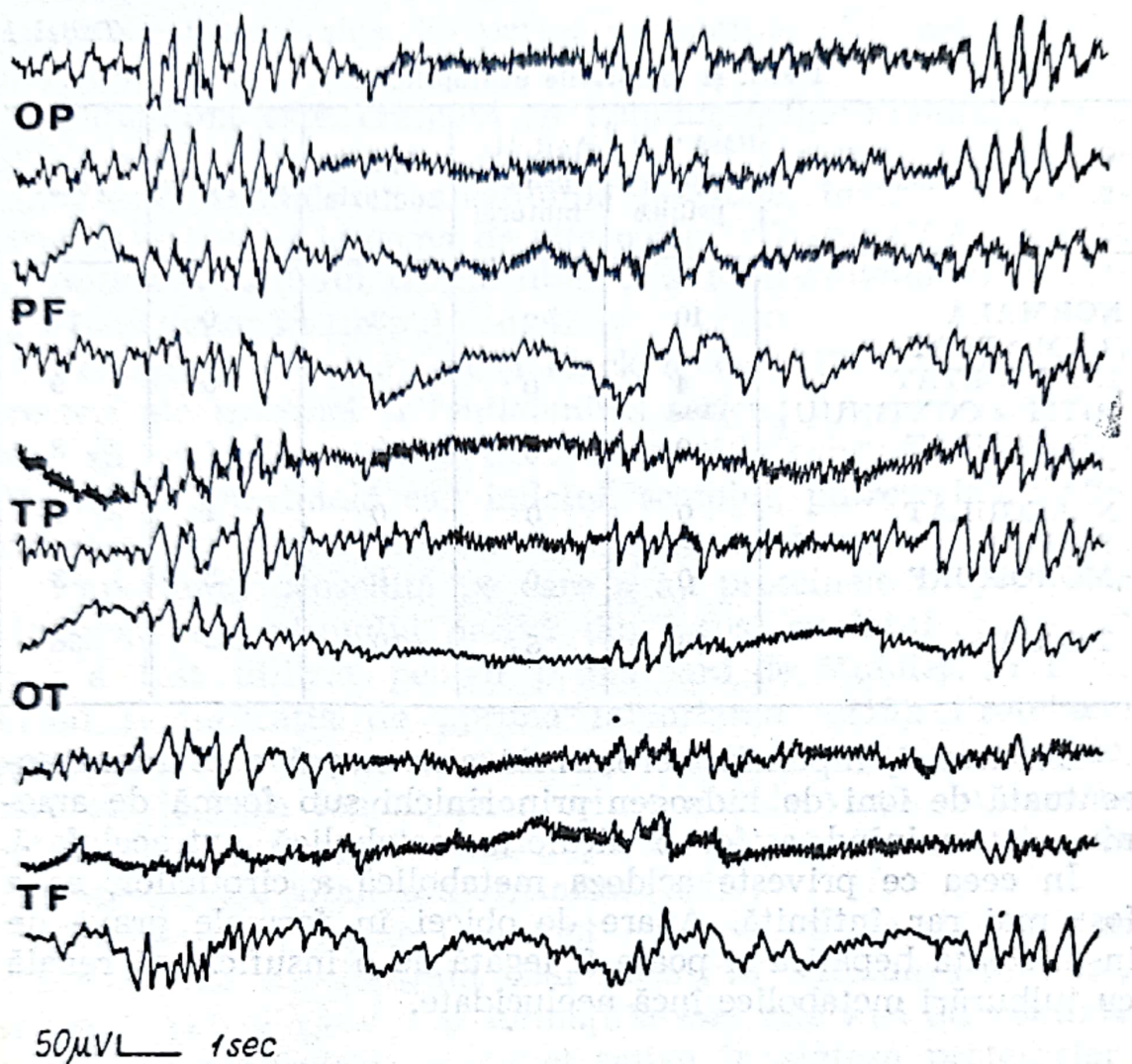


Fig. 4. — E.E.G. cu unde delta monomorfe.

17 cazuri, însă, modificările EEG nu au fost însoțite de modificări ale kaliemiei. Același lucru a fost constatat și din partea ionilor de sodiu și a R.A., care au prezentat valori oscilante, fie în sensul hiper sau hiponatremiei, alcalozei hipokaliemice și mai puțin a acidozei hiperkaliemice. În unele cazuri valorile au fost normale.

Din lucrările lui Darow (cit. de 247) rezultă că în stările de carență în potasiu, ionii de hidrogen părăsesc mediul extracelular pentru a trece în celulă, în scopul de a suplea în parte deperdiția de potasiu. Ca rezultat al acestui proces de transmineralizare, se instalează o alcaloză extracelulară cu acidoză intracelulară.

Tabel 1

E.E.G. și tulburările neuropsihice.

E.E.G.	Fără tulb. neuro-psihice	Agitație psiho-motorie	Adinamie confuzie	Stupoare	Total
NORMALĂ	10	2	3	0	15
RITM & PLAT					
HIPOVOLTAT	4	0	5	0	9
RITM & CONTINUU					
NEREGULAT	2	3	2	1	8
RITM θ					
NEREGULAT	0	0	0	1	1
RITM Δ					
MONOMORF	0	0	0	3	3
TOTAL	16	5	10	5	36

La cirofici, hiperaldosteronismul antrenează o pierdere accentuată de ioni de hidrogen prin rinichi sub formă de amoniu, determinând astfel o alcaloză metabolică extracelulară.

În ceea ce privește acidoza metabolică a ciroficilor, ea a fost mai rar întâlnită. Apare de obicei în formele grave de insuficiență hepatică și poate fi legată de o insuficiență renală cu tulburări metabolice încă neelucidate.

d) Rolul aminoacizilor în encefalopatia portală

Encefalopatia portală, potrivit concepțiilor științifice actuale, nu este un sindrom care să se constituie și să se desfășoare după un mecanism unic.

Intoxicația amoniacală nu explică în toate cazurile encefalopatia porto-cavă și trebuie luată în considerare intervenția altor metaboliți neurotoxici de origine proteică, în special acizii aminați și derivații lor. Creșterea aminoaciduriei în insuficiența hepatică este un lucru în general cunoscut (293). Acești aminoacizi provin fie dintr-o slăbire a funcțiilor de desaturare a ficatului, fie dintr-o autoliză hepatică (211).

În cursul hepatectomiilor, creierul pare să fie sediul unei creșteri electivă în concentrația aminoacizilor (132). Această

creștere este mai ales din partea glutaminei, tirozinei și fenilalaninei.

Glutamina este crescută în lichidul cefalo-rahidian, semn considerat specific pentru coma hepatică, deoarece glutaminorahia este normală în afecțiunile hepatice, înainte de instalarea comei, ca și în coma de altă natură. Dastur (102) constată o creștere a acidului fenilic liber și a fenil-glutaminei în urile hepatice în timpul comei.

Berman și col. (46), ca și Flock și col. (132), au semnalat creșteri ale tirozinei și fenilalaninei serice; de asemenea, trebuie să se țină seama și de intervențiile substanțelor toxice de origine intestinală ca: indolul, scatolul, putrescina, cadaverina și alți produși azotați ai intoxicației stercorale.

Importanța deosebită pe care o au proteinele în procesele vitale ale organismului derivă din însuși cuvântul „proteios” care a fost utilizat pentru prima oară de Mulder, în 1839, având semnificația de „primă importanță” (115). Proteinele alcătuiesc substanța cea mai importantă a regnului organic, care stă la baza fenomenelor principale ale vieții. În această privință este cunoscut rolul important al acizilor nucleici în diferite procese vitale din organism (115).

Deoarece formațiile cele mai noi filogenetice și cele mai complexe au un conținut mai bogat în substanțe proteice, sistemul nervos central și formațiile sale cele mai diferențiate vor fi, în consecință, cele mai active în sinteza proteinelor, ca și în procesul de proteoliză.

Starea coloidală a proteinelor tisulare fiind modificată în cursul insuficienței suprarenale, așa cum au dovedit-o o serie de cercetători (39), (40) și cum în decursul cirozelor hepatice există o insuficiență suprarenală, demonstrată clinic și experimental (137), (248), (278), am putea deduce prin participarea acestor verigi patogenetice, consecințele perturbărilor proteice asupra metabolismului cerebral și asupra instalării encefalopatiei portale.

Lucrările experimentale ale lui Ruzicka, Marinescu, Verzar și Benetato (cit. de 39) au arătat că, în oboseala musculară, îmbătrânire sau suprarenalectomie, apare un proces de histeră, adică de condensare a proteinelor protoplasmice.

Aceste modificări fizico-chimice au fost constatate în mușchi, rinichi și creier la animalele intoxicate cu acid monoiod-acetic sau suprarenalectomizate.

Procesele biochimice care stau la baza acestor modificări coloidale se presupun a fi fenomene de dezionizare și alcalinizare a proteinelor tisulare (39). Benetato atribuia ionului de potasiu un rol important în menținerea edificiului coloidal celular, confirmând experimental că ablația suprarenalelor provoacă o scădere a potasiului tisular. Tot el conchide, pe baza lucrărilor experimentale, că procesul fizico-chimic important întâlnit în cursul modificărilor survenite la coloizii protoplasmatici ar fi acela de scădere a „solubilității” proteinelor tisulare.

Concomitent cu alterarea stării coloidale a proteinelor tisulare, s-a constatat și o perturbare a proceselor de fosforilare în mușchii animalelor bătrâne (Feiley și Wagenon cit. de 39) și a celor suprarenalectomizate (Verzar cit. de 39).

Relațiile funcționale dintre ficat și glandele suprarenale constau în aceea că hormonii corticoizi, acționând periferic, reduc utilizarea aminoacizilor la acest nivel și măresc aportul acestora la ficat; în felul acesta, cantități mari de aminoacizi devin disponibile pentru sinteza proteinelor hepatice (115). Pe de altă parte, hormonii steroizi sunt inactivați și conjugați la nivelul ficatului prin reacții de sulfo și glucurono-conjugare.

Steroizii eliminați prin urină sub formă de 17-cetosteroizi pot fi individualizați prin metode de separare cromatografică în 6—8 fracțiuni.

În insuficiența hepatică, valorile 17-cetosteroizilor urinari sunt scăzute datorită insuficienței proceselor de sulfo și glucurono-conjugare a androgenilor, estrogenilor și corticosteroizilor (44), (177), (314), ce se manifestă clinic prin ginecomastie, reducerea pilozității, feminizare, steluțe vasculare și palme roșii.

După unii autori (159), scăderea 17-cetosteroizilor urinari s-ar produce odată cu instalarea encefalopatiei hepatice.

În cercetările noastre (205) asupra rolului proteinelor serice în metabolismul cerebral la hepatici, am urmărit modificările steroizilor urinari și cromatograma acizilor aminați în cadrul encefalopatiei portale.

Într-un studiu efectuat pe 40 cirofici, dintre care 13 come, am urmărit tabloul proteic al sîngelui, cromatograma fracționată urinară a steroizilor, înainte de tratament și la 3 zile de la administrarea a 50 mg. testosteron și cromatograma acizilor aminați din sînge și urină după tratament îndelungat cu doze mici de anabolizante (testosteron 25 mg. intramuscular la 2 zile, steranabol 2 ml. intramuscular la 2 zile, madiol 1 ml. intramuscular sau 3 tablete pe zi, nerobol 2—4 tablete pe zi, asociat în unele cazuri cu preparate cortizonice.

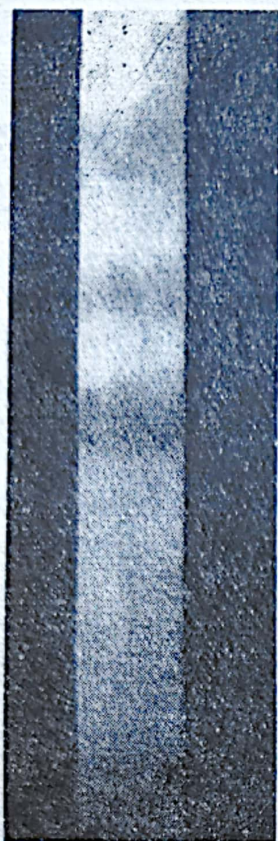
S-a administrat un regim proteic bogat, iar la cazurile cu hiposerinemie s-au administrat hidrolizate de proteine în perfuzii.

Nu s-a dat regimul hiperprotidic la ciroficii cu complicații hemoragice, care ar fi crescut intoxicația organismului cu amoniac și ar fi agravat tabloul encefalopatiei portale.

Tabel II

Proteinele serice în hepatitele cronice și ciroze, înainte și după tratament cu anabolizante și sindromul neuropsihic.

Parametrii cercetați	Ciroze ascitogene 23		Stări comatoase 13		Hepatite cronice 4	
	înainte de trat.	după tratament	înainte de trat.	după tratament	înainte de trat.	după tratament
PROTEINE TOTALE SCĂZUTE	1	1	1	1	—	—
PROTEINE TOTALE NORMALE SAU CRESCUTE	21	22	12	12	4	4
SERUM ALBUMINE SCĂZUTE	19	15	13	12	—	—
γ GLOBULINE CRESCUTE	17	19	11	11	2	3
17 CETOSTEROIZI SCĂZUȚI	21	21	13	13	3	1
ACIZI AMINAȚI CRESCUȚI	20	16	13	9	—	—
TULB NEUROPSIHICE PREZENTE	18	11	13	9	1	1
E.E.G. PATOLOGICĂ	16	9	13	9	1	—

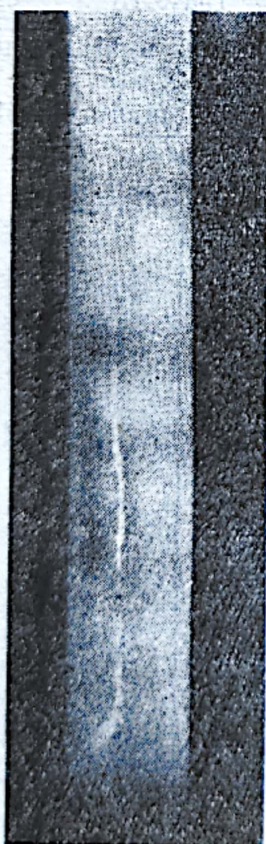


5. Cromatograma
17-cetosteroid-
zilor urinari
la normali.

- a. androsteron
- b. etiolanolon
- c. dehidroepian-
drosteron.
- d. 11 cetoetiocce-
lanolon.
- e. 11 betahidro-
xiandrosteron
- f. 11 betahidro-
xietiocolano-
lon.



6. Cromatograma
la cirotici

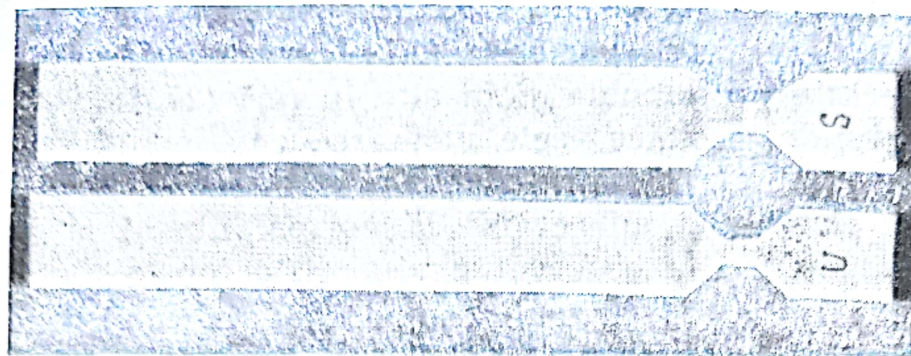


7. Cromatograma
la cirotici du-
pă tratament,

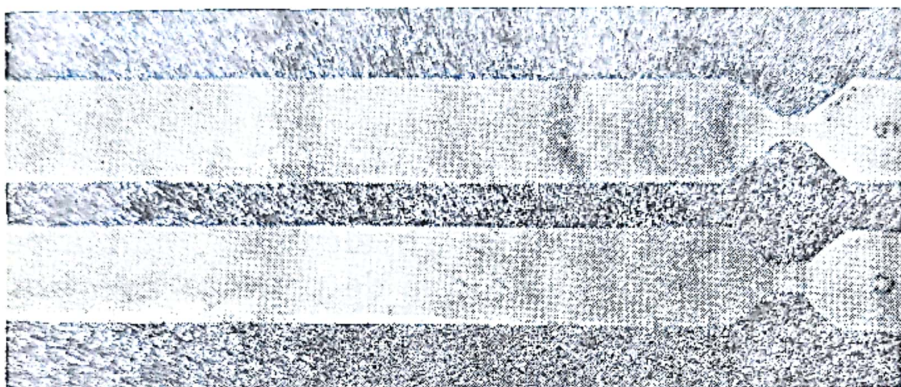
- a. androsteron.
- b. etiolanolon.
- c. dehidroepi-
androsteron
- d. 11 oxicoeto-
steroidi.



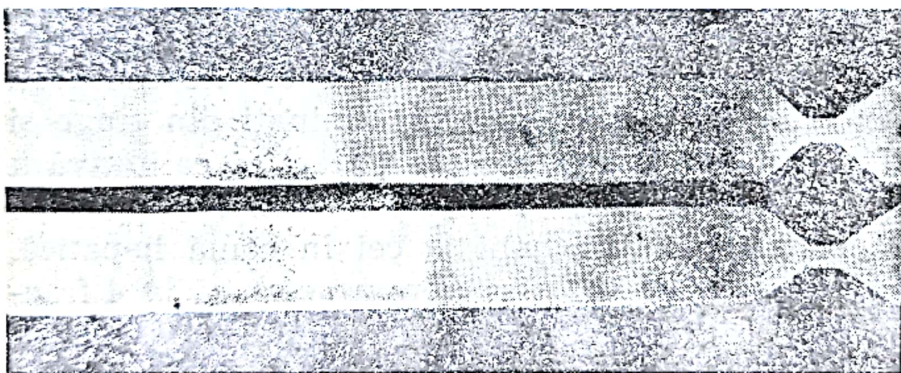
8. Cromatograma
la cirotici du-
pă tratament.



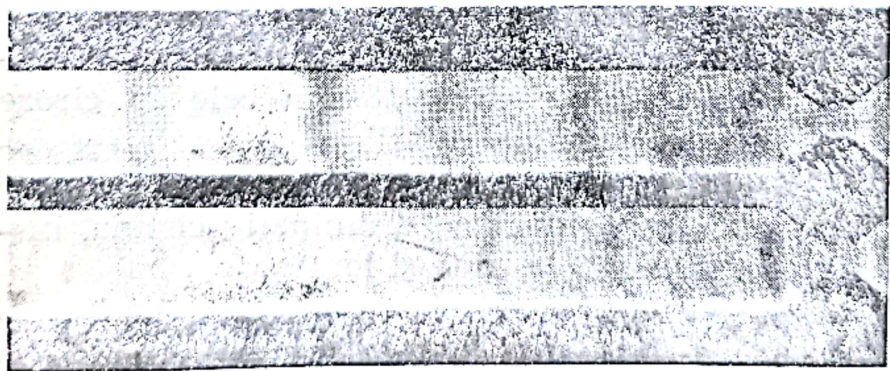
12. Cromatograma acizilor aminați după tratament.



11 Cromatograma acizilor aminați în coma hepatică.



10. Cromatograma acizilor aminați în ciroză.



9. Cromatograma acizilor aminați în hepatita cronică.

a leucina b izoleucina c fenilalanina d firozina e histidina f. cistina

Din cele 40 de cazuri de ciroze, două au prezentat o hipoproteinemie înainte de tratament, restul fiind normale. O slabă hipoproteinemie este consemnată și în alte lucrări (273).

Dintre fracțiunile proteice, cele mai frecvent modificate au fost serum-albuminele și gama-globulinele. Serum-albuminele scăzute la 32 cirofici au revenit la normal numai la 5 cazuri după tratament. S-a observat o scădere a lor la toate cazurile intrate în comă și o normalizare numai într-un singur caz ieșit din comă.

Gama globulinele, crescute la un număr de 30, continuă să crească la un număr de 32 hepatici după tratament, mai puțin în cazurile de hepatită cronică.

17-cetosteroizii urinari globali, sub valori normale la 37 hepatici, au rămas sub nivelul normal și după tratament. Dozarea lor cromatografică pune în evidență o eliminare variată a fracțiunilor, separate sub formă de pete, pe cromatogramele înregistrate la normal.

Fracțiunile DHEA și ETIO par a fi cele mai scăzute, atinând valori sub 1 mg. în urina din 24 ore a ciroficilor, în timp ce, după 3 zile și mai târziu la 14 zile de tratament fracțiunile DHEA cresc fără a atinge totuși valorile normale.

La separarea cromatografică a acizilor aminați din sînge și urină se pune în evidență o creștere cantitativă și calitativă a acestora, ajungînd la un număr de 8—10 fracțiuni la aproape toți hepatici cercetați mai pregnant la cei în comă hepatică.

După tratament s-a observat o scădere a acestora la 4 fracțiuni, atît în sînge cît și în urină, la 1/3 din cazuri.

Fracțiuni mai important crescute au fost cistina, histidina și tirozina.

Tulburările neuropsihice și modificările electroencefalografice, observate la cele 13 come și la 18 din cele 23 ciroze ascitogene, par a fi legate strîns de valorile scăzute ale serum-albuminelor și ale 17-cetosteroizilor urinari cu fracțiunile lor DHEA și ETIO și de creșterea unor acizi aminați : cistina, histidina, tirozina, fenilalanina, izoleucina și leucina.

Tratamentul cu steroizi și, în special, cu corticoizi a modificat în cazul cirozelor tabloul serum-albuminelor și al acizilor aminați. Din cele 13 come au fost salvate 4 cazuri.



Ameliorarea EEG și dispariția fenomenelor neuropsihice la 17 ciroze ascitogene este însoțită la 4 dintre ele de o normalizare a serum-albuminelor plasmatiche după tratamentul cu anabolizante.

Corticoizii au un rol anabolizant (39), favorizând încorporarea proteinelor administrate parenteral, în azot proteic la nivelul țesutului nervos și într-o proporție mai mare în ficat. În anumite condiții, acestor hormoni li se recunoaște și un rol catabolizant al proteinelor, contribuind astfel la menținerea unui bilanț azotat echilibrat.

Hormonii corticosuprarenali măresc efectul perfuziei cu plasmă (232) sau cu hidrolizate de proteine. Astfel, proteinele administrate pe gură sau parenteral se încorporează în ficat sub formă de proteine protoplasmatiche, iar hormonii corticosuprarenali favorizează acest proces anabolic prin activarea sintezelor enzimatice din ficat (19), (39), (243).

Stările de insuficiență suprarenală, ca și suprarenalectomia, determină o scădere a citocromului C și a fosfatazelor din ficat, reducând astfel procesele de oxidare și fosforilare de la acest nivel, necesare eliberării de energie pentru sinteza proteinelor hepatice.

Dispariția simptomatologiei de surmenaj, apatia, fatigabilitatea, obnubilarea sau starea de excitabilitate nervoasă ar putea fi rezultatul unui anabolism ameliorat al proteinelor la nivelul țesutului nervos, sursă importantă pentru sinteza glutaminei.

Starea de excitabilitate a țesutului nervos ar avea la bază o denaturare reversibilă a proteinelor tisulare, o stare de paranecroză, teorie susținută de unii autori (Nasonov cit. de 40), care ar înlocui teoria neurochimică acetilcolinică.

Hiposerinemia ciroticilor este o perturbare biochimică esențială, legată de insuficiența hepato-celulară, de reducerea ingestiei de proteine din cauza anorexiei și a necesității terapeutice de restricție a rației proteice în prezența encefalopatiei hepatice (58), (331). Ea ar înlesni eliberarea cu ușurință a toxinelor, pe care le transportă la nivelul barierei hematoencefalice, și ar scădea transportul acestora de la nivelul creierului, rezultate din metabolismul cerebral, spre organele excretoare. În acest fel ar favoriza, ca mediu de transport al



substanțelor vehiculante, intoxicația cerebrală a ciroticilor cu encefalopatie hepatică (101).

Se pare că nu ar exista o delimitare absolută între proteinele serice și cele tisulare (12). Ele sînt elaborate de diverse țesuturi și participă într-un fel mai mult sau mai puțin evident la metabolismele tisulare.

Anabolizantele măresc utilizarea proteinelor administrate la nivelul țesutelor, favorizînd procesele de fosforilare celulară. Normalizarea electroencefalogramelor la ciroții scoși din comă ar fi rezultatul acestor ameliorări metabolice (205).

Ficatul are un rol deosebit în sinteza proteinelor, demonstrat prin anastomozele porto-cave (8), (9). Prin această operație nu se modifică cantitatea de acizi aminați din urina bolnavilor, aceștia fiind eliminați în cantități sporite atît înainte, cît și după anastomoze.

În ciroza hepatică există tulburări ale desaminării, pusee de necroză parenchimatoasă (8), (9), reflectate prin hipergamaglobulinemie ce indică implicarea unui proces imunologic (69) și o trecere directă în circulația generală a acizilor aminați din intestin, care ar contribui la instalarea encefalopatiei portocave.

e) Rolul serotoninei în patogeniza encefalopatiei portale

Rolul atribuit serotoninei, în patogeniza sindromului neuropsihic la bolnavii hepatici, constituie o problemă din cele mai controversate. Dent (108), pune în evidență triptofanul în urinale bolnavilor cu insuficiență hepatică. De aici derivă întrebarea dacă serotonina nu ar participa ea însăși la apariția semnelor nervoase din cursul comei hepatice.

Donalson și col. (113) au găsit o eliminare crescută spontan și provocată prin administrarea de serotonină la ciroții a acidului 5-H.I.A., produsul final al triptofanului.

Borges și col. (62) au observat o ameliorare a traseului electroencefalografic la unii bolnavi în coma hepatică, cărora li s-a administrat serotonina, dar fără modificări ale sindromului neuropsihic.

În intoxicațiile experimentale cu tetraclorură de carbon, serotonina scade, ceea ce a făcut pe unii autori (201) să o considere ca un indicator biochimic al funcției hepatice.

Serotonina pare să aibă un rol complex asupra sistemului nervos central. Ea întreține contracțiile ritmice ale oligodendrogiilor, contribuind astfel la troficitatea nervilor și prin ele, la reglarea metabolismului cerebral. Ea este reprezentată mai ales în acele formațiuni care constituie substratul morfolologic al mecanismelor fiziologice vegetative și emoționale.

Prin cercetări electrofiziologice s-a constatat că serotonina acționează asupra formației reticulate (97). Pare să aibă o acțiune sinergică funcțională cu noradrenalina în menținerea tonusului normal al centrilor nervoși simpatici din hipotalamusul posterior (37).

În legătură cu encefalopatia portală, amintim despre rolul care i s-a atribuit acestei substanțe în patogenia bolilor mintale.

La constatările mai vechi, că în schizofrenia fenilpiruvică este tulburat și metabolismul triptofanului, Pare și col. (239) aduc unele precizări importante. După ei, la deficitul de hidroxilare a fenilalaninei se adaugă o scădere atât a serotoninei din ser, cât și a acidului 5-hydroxyindolacetic din urină. Faptul se datorește inhibării 5-hydroxytriptofan decarboxilazei de către metaboliți anormali apăruiți în fenilcetonurie. Cum 5-hydroxytriptofan decarboxilaza se găsește mai ales în regiunile care coordonează compartimentul și activitatea anatomo-vegetativă și cum aceasta participă, după datele recente ale lui Kuntzmann și col. (181), în procesele de sinteză nu numai ale serotoninei, ci și ale catecholaminelor, ea trebuie privită prin prisma perturbării ambelor căi metabolice.

După ipoteza serotoninică a lui Woolley și Shaw (359), schizofrenia se produce printr-o tulburare a metabolismului serotoninei. Acest punct de vedere nu mai poate fi susținut, după părerea lui Feldstein și col. (cit. de 160), deoarece la schizofrenicii supuși unui regim crențat în triptofan nu mai apar modificări ale serotoninei sanguine sau ale acidului 5-hydroxyindolacetic urinar. Pe de altă parte, hydroxytriptofanul, precursorul serotoninei, nu influențează evoluția bolii, ci numai tulburările halucinatorii provocate de L.S.D.

Studiind cromatografic metabolismul triptofanului, Benassi și col. (28) au găsit eliminarea acidului 5-hydroxyindolacetic

nemodificată la schizofrenici, chiar după administrarea de triptofan. Pentru aprecierea rolului neurofiziologic și fiziopatologic al serotoninei, are o valoare mai mare punerea sa în evidență în timpul stimulării unor fibre nervoase sau a unei anumite stări fiziopatologice, decât nenumăratele studii cu diverși agenți farmacologici, care ar preciza doar că această amină biogenă se numără printre elementele majore în creier (160).

Tot atât de numeroase sînt argumentele care infirmă rolul serotoninei în determinarea encefalopatiei hepatice. Astfel, Moretti, Staeffen și alții (224) sînt partizani ai acestei idei. În adevăr, administrarea parenterală de serotonină la animal nu se însoțește de pătrunderea acestei substanțe în creier (319). Pe de altă parte, administrarea serotoninei per os (291) sau pe cale venoasă (114) în cursul insuficienței hepatice, chiar în comă, este urmată de o eliminare crescută de acid 5-hydroxyindolacetic, ceea ce dovedește păstrarea catabolismului serotoninei, cu toată insuficiența hepatică. De asemenea, 5-hydroxytriptofanul dat pe cale venoasă la cirofici antrenează o eliminare de acid 5-hydroxyindolacetic mai importantă decât la martori și el este tot atât de bine catabolizat de subiecți în coma hepatică. Pe de altă parte, administrarea de 5-hydroxytriptofan nu ameliorează întru nimic starea neurologică în coma hepatică (163).

Roy-Camille (cit. de 48), considerînd că tulburările neuropsihice din cursul insuficienței hepatice nu trebuie interpretate ca fiind exclusiv de natură amoniacală, își îndreaptă atenția asupra 5-hydroxytriptofanului.

Magdelaine și col. (202), dozînd serotonină în circulația generală, înainte și după anostomoza porto-cavă, constată că cifrele acesteia scad după anastomoză. Andrews și Butte-Worth (cit. de 202) au sugerat ideea că serotonină ar putea să modifice patul vascular la hepatici, creînd o vasonstricție. Numeroase cercetări clinice și experimentale ale lui Bessman, Donaldson, Benetato, Bruckner, Hăulică, Nicolaescu și Maftei se referă la problema rolului serotoninei din sistemul nervos central și relațiile hepato-encefalice.

Datele din literatură arată că locul de formare și rolul exact al serotoninei în organismul uman nu sînt suficient de

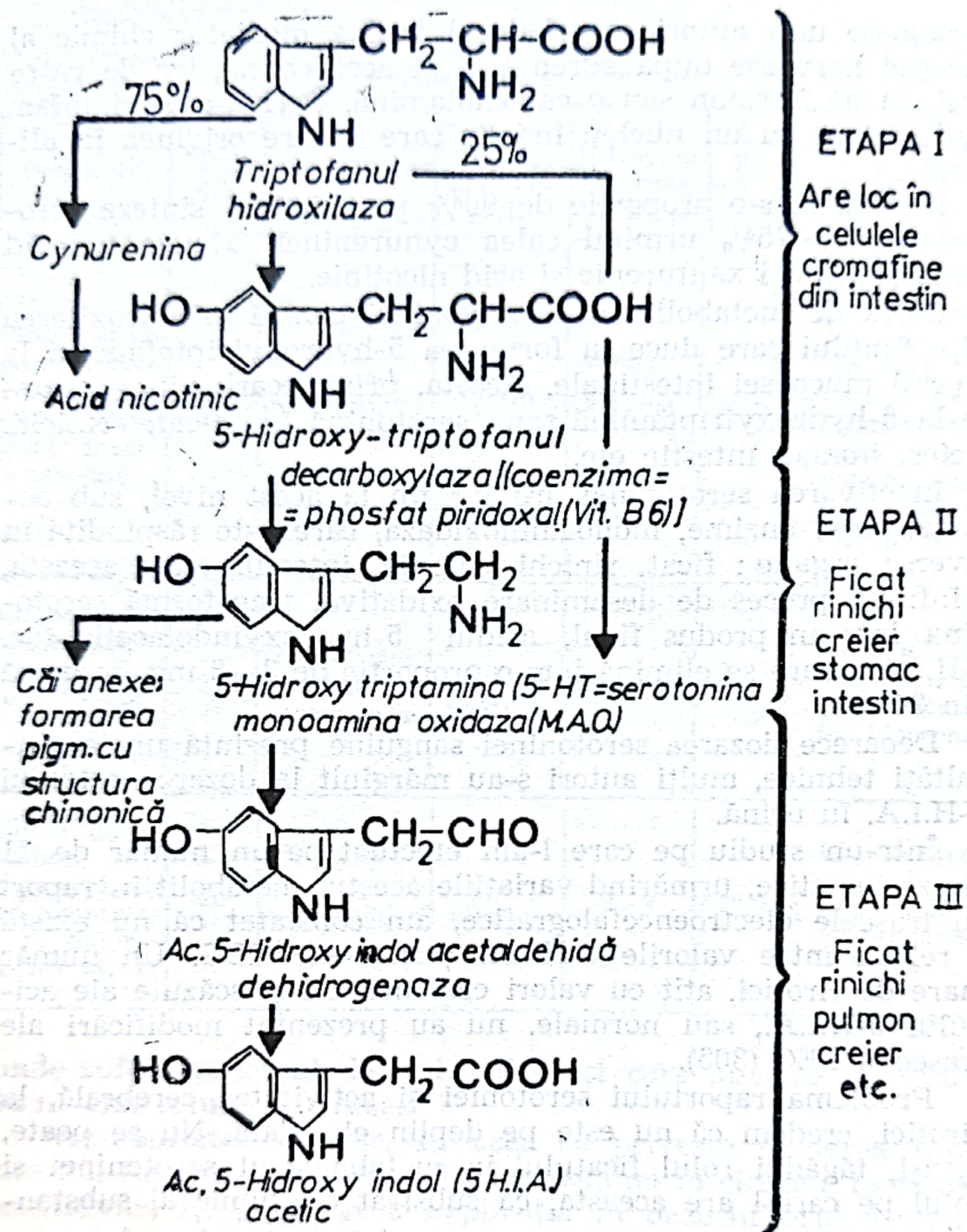


Fig. 13 — Metabolismul serotoninei (după Dreux și Delanneux).

bine cunoscute. Ea se găsește în diverse țesuturi : celulele argentafile ale intestinului, trombocite, ficat, rinichi și într-o mare proporție în substanța nervoasă a creierului. Este consi-

derată de unii autori ca cel de al treilea mediator chimic al funcției nervoase după adrenalina și acetilcolina, iar de către alții, ca un hormon sau o catecholamină. Derivă din triptofan, acid aminat cu un nucleu indolic care își are originea în alimente.

Acesta, într-o proporție de 90% participă la sinteza serotoninei, iar 75% urmînd calea cynureninei, ajunge la acid cynurenic, acid xanturenic și acid nicotinic.

Calea de metabolizare a serotoninei constă în hidroxilarea triptofanului care duce la formarea 5-hydroxytriptofanului la nivelul mucoasei intestinale. Acesta, prin decarboxilare, ajunge la 5-hydroxytriptamină sau serotonină în ficat, rinichi, creier, stomac, intestin etc.

Inactivarea serotoninei are loc tot la acest nivel, sub acțiunea unei enzime, monoaminoxidaza, care este răspîdită în diverse organe: ficat, rinichi, plămîn, intestin etc.; aceasta, printr-un proces de desaminare oxidativă, transformă serotonină într-un produs final, acidul 5-hydroxyindolacetic (ac. 5-H.I.A.), care se elimină într-o proporție de 3—8 mg. în urina din 24 ore.

Deoarece dozarea serotoninei sanguine prezintă unele dificultăți tehnice, mulți autori s-au mărginit la dozarea acidului 5-H.I.A. în urină.

Într-un studiu pe care l-am efectuat pe un număr de 71 ciroze hepatice, urmărind variațiile acestui metabolit în raport cu traseele electroencefalografice, am constatat că nu există o relație între valorile 5-H.I.A. și traseele EEG. Un număr mare de cirofici, atît cu valori crescute, cît și scăzute ale acidului 5-H.I.A., sau normale, nu au prezentat modificări ale traseelor EEG (305).

Problema raportului serotoninei și activitatea cerebrală, la cirofici, credem că nu este pe deplin elucidată. Nu se poate, totuși, tăgădui rolul ficatului în metabolismul serotoninei și rolul pe care-l are aceasta, ca substrat biochimic al substanței nervoase.

Explicațiile pentru variațiile acidului 5-H.I.A. urinar trebuie căutate fie în tulburările de absorbție intestinală a triptofanului din sindromul hipertensiunii portale, fie într-o tulburare a metabolismului triptofanului, care începe la nivelul celulelor Kultshitzky-Masson din pereții intestinului subțire,

Tabel III

Acidul 5-H.I.A. și E.E.G. la ciroze

Diagnostic	Număr cazuri	semne clinice	Probe funcționale hepatice	Ac. 5-H.I.A. mg. în urina din 24 ore	Procente %	Număr și aspecte E.E.G.
Ciroze ascitogene cu insuficiență hepatică gravă stare precomatoasă	21	Tulburări neuro-psihice prezente	Intens alterate	8,3—24	29,5	7 Ritm α hipervoltat, neregulat mai frecvent în parieto-front Ritm α intercalat cu teta care nu reacționează la hiperpnee
Ciroze ascitogene fără semne de insuficiență hepatică gravă	34	Cu și fără tulburări neuropsihice	Moderat alterate	0,51—3	47,9	9 Ritm α lent neregulat, nu reacționează la hiperpnee
Ciroze hipertrofice. Ciroze atrofici-compensate. Sindr. Banti st. II	20	Fără tulb. neuropsihice	Ușor alterate	3—8	28,2	2 Ritm α hipovoltat în derivațiile frontoparietale

unde suferă procesul de hidroxilare și care apoi se continuă la nivelul celulei hepatice.

Variabilitatea datelor, în ceea ce privește scăderea produsului final al metabolismului serotoninei în cirozele hepatice ascitogene, își poate avea explicația în dezechilibrul echipamentului enzimatic de la nivelul ficatului.

Fie că există o deficiență în sistemul de decarboxilare, fie în sistemul de inactivare a serotoninei prin monoaminoxidazele hepatice, din interrelațiile acestor două sisteme rezultă tulburări în sintetizarea și catabolizarea serotoninei, care se reflectă în eliminarea acidului 5-H.I.A. urinar (305).

Constatarea cifrelor crescute ale acidului 5-H.I.A., în formele de ciroze cu insuficiență hepatică gravă și în stările precomatoase, ar putea avea o explicație asemănătoare constatărilor făcute de Clarq și Truhaut (91) pe animal. Ei au obținut o tulburare a metabolismului triptofanului, în sensul creșterii biosintezei serotoninei și a compușilor săi indolici, eliminați în urină, la șoarecii intoxicați timp de 18 luni cu conitină, derivat al acidului nicotinic.

Variatele aspecte ale traseelor electroencefalografice obținute la cirofici au fost corelate de către unii autori cu tulburările metabolismului serotoninei.

Bessman și Borges (52) afirmă că la cirofici există o scădere a capacității ficatului de a sintetiza 5-hydroxytriptofanul, precursorul serotoninei, substanță indispensabilă metabolismului celulei nervoase.

Pe baza acestor date, ei au reușit să modifice electroencefalograma la unii bolnavi în precomă sau comă hepatică, prin perfuzii cu 5-Hydroxytriptofan sau prin administrarea de serotonină, obținând dispariția undelor lente.

După alți autori, relațiile fiziopatologice dintre serotonină și activitatea cerebrală alcătuiesc o problemă mult mai complexă. Benetato și col. (38) au constatat experimental că stimularea centrilor simpatici prin excitarea capătului central al simpaticului produce eliberarea de serotonină și noradrenalină; ei emit ipoteza că ar exista o sinergie funcțională între serotonină și noradrenalină în reglarea și menținerea tonusului normal al centrilor nervoși simpatici.

Brodie și col. (cit. de 164) emit ipoteza, utilizând metode farmacologice, că serotonina ar putea ușura transmisia influenței nervos prin sinapsele parasimpatice centrale. Școala românească de fiziopatologie (38) combate ipoteza aceasta, susținând că deficitul în serotonină mărește tonusul centrilor superiori parasimpatici.

Împreună cu alte amine, cistina, metionina și acidul glutamic, serotonina ar participa la constituirea unor hormoni denumiți stimuline, care intervin în procesele de electrogeneză cerebrală. Ea conferă suportul proteic al acetilcolinei libere și combinate și acetilcolinesterazei.

J. Fauvre (127) constată că serotonina determină o serie de unde sinusoidale foarte ample, separate printr-o activitate

rapidă. În consecință, nivelul scăzut al serotoninei sanguine va determina un traseu electric cu unde hipovoltate.

Laborit și col. (cit. de 164) nu au constatat în cazul serotoninei nici o legătură între modificările electroencefalografice și metabolismul cerebral. Nicolaescu și col. (231) au găsit numai la 1/5 din hepatici modificări, în sensul răririi ritmului, cu valori scăzute ale serotoninei sanguine.

Datele obținute de noi concordă cu cele ale autorilor de mai sus (305) numai pînă la un punct, căci am găsit, în for-

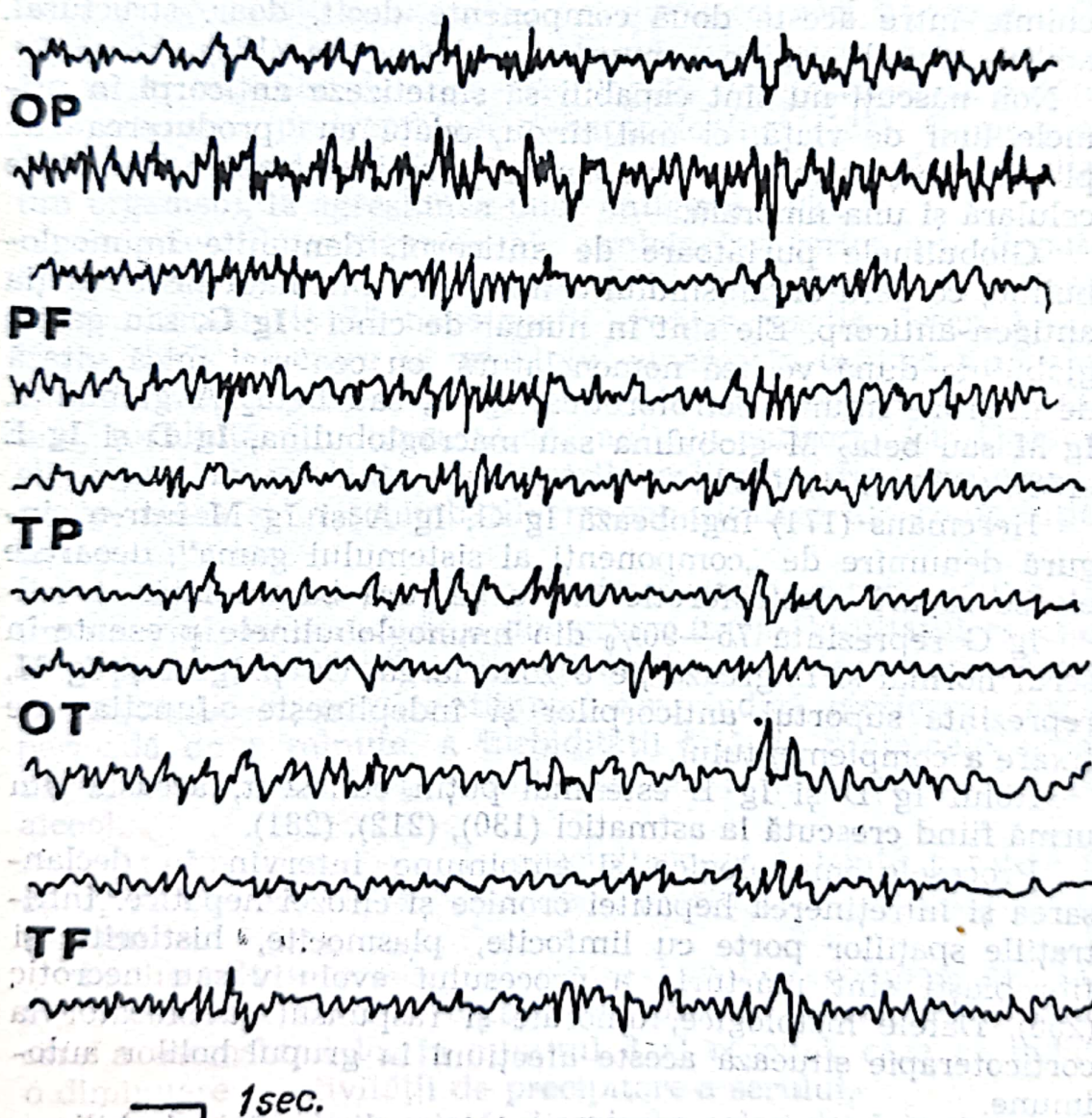


Fig. 14 — Traseu E.E.G. hipervoltat cu unde alfa și teta.

mele grave de ciroză, valori crescute ale acidului 5-H.I.A., cărora le corespund trasee EEG, în majoritate, cu o amplitudine ușor crescută (100—130 mV), sau normale. La bolnavii cu valori scăzute ale acidului 5-H.I.A. sau normale, am constatat o scădere a amplitudinii traseului dar am observat în unele cazuri chiar apariția de vîrfuri dispuse grupat sau izolate.

f) Hipergamaglobulinemiile ciroticilor

Pauling a emis ipoteza identității anticorpilor cu gamaglobulinele. Nu există nici o deosebire din punct de vedere chimic între aceste două componente decît, doar, structural, ambele avînd origine comună în plasmocite (124).

Noii născuți nu sînt capabili să sintetizeze anticorpi în primele luni de viață, ci mai tîrziu, odată cu producerea de plasmocite și gamaglobuline. În timp, se instalează o imunitate celulară și una umorală.

Globulinele purtătoare de anticorpi, denumite imunoglobuline, conferă organismului o imunitate imediată prin reacția antigen-anticorp. Ele sînt în număr de cinci : **Ig G**, sau gama₂ globulina după vechea nomenclatură, cu cea mai mică viteză de migrare imunoelectroforetică, **Ig A**, sau beta₂ A globulina, **Ig M** sau beta₂ M globulina sau macroglobulina, **Ig D** și **Ig E** (152), (170), (171), (182).

Heremans (171) înglobează Ig G, Ig A și Ig M într-o singură denumire de „componenti ai sistemului gama”, deoarece ele se separă electroforetic într-o singură bandă lată.

Ig G reprezintă 75—90% din imunoglobulinele prezente în serul normal și migrează pe o zonă largă. Ca și Ig A și Ig M, reprezintă suportul anticorpilor și îndeplinește funcția de fixare a complementului.

Rolul Ig D și Ig E este mai puțin cunoscut, aceasta din urmă fiind crescută la astmatici (130), (212), (281).

Procese imunologice și autoimune intervin în declanșarea și întreținerea hepatitei cronice și cirozei hepatice. Infiltrațiile spațiilor porte cu limfocite, plasmocite, histiocite și fibroblaști sînt mărturie a procesului evolutiv sau necrotic (256). Datele histologice, umorale și răspunsul satisfăcător la corticoterapie situează aceste afecțiuni în grupul bolilor autoimune.

Constituenții normali ai ficatului ca glicoproteinele biliare, produșii proveniți din lezarea celulelor hepatice, citoplasma

epiteliului canaliculelor biliare neoformate (23) sau produşii de origine extrahepatică, localizaţi în epiteliul biliar, pot acţiona ca antigene, determinînd o producţie mai mare sau mai mică de anticorpi antihepatici şi antinucleari (240).

Deşi există un oarecare paralelism între gamaglobulinemia serică şi pozitivitatea testelor funcţionale hepatice, sînt discutabile, după unii autori (243), specificitatea şi semnificaţia patogenică a acesteia în hepatitele cronice.

Hipoglobulinemia alfa₁ şi alfa₂ par să aibă o semnificaţie mai mare, decît hipergamaglobulinemia difuză, pentru evoluţia şi prognosticul hepatitei cronice şi cirozei hepatice (20), (302). Această stare umorală reflectă direct gradul de leziune a celulei hepatice de care este legată descreşterea activităţii colinesterazei, protrombinei şi haptoglobinei (135). Gama globulinemia este o reacţie difuză a sistemului reticuloendotelial din organism, la agresiunea unor antigene (302).

Proprietăţile antigenice ale proteinelor serice pot fi puse în evidenţă prin reacţii imunochimice. Noi (206) am folosit pe un număr de 35 hepatopatii cronice reacţia descrisă de Levin (207), care are ca principiu punerea în contact a serului de cercetat cu ser antiimun de capră, obţinîndu-se o turbiditate, rezultată din interacţiunea antigen-anticorp. Cu ajutorul ei se pun în evidenţă modificările calitative ale proteinelor serice, chiar şi în schimbările nesemnificative ale compoziţiei şi cantităţii lor.

Serul antiimun se obţine prin imunizarea caprei adulte cu ser integral de om sănătos din grupa 0 (I). Rezultatul reacţiei se exprimă prin două curbe provenite din interacţiunea serului patologic cu serul antiimun, care indică creşterea, într-o perioadă de 8 minute, a turbidităţii faţă de proteinele serice ale unui om sănătos, înainte şi după denaturarea lor cu alcool.

La normali, curbele de precipitare se prezintă paralele şi apropiate, avînd maximum de ascensiune în minutul 8 al reacţiei.

În hepatitele cronice şi ciroze hepatice compensate, are loc o disociere a celor două curbe pînă la 1 cm., cu o reducere a ascensiunii lor în minutul 8 al reacţiei, ceea ce indică o diminuare a activităţii de precipitare a serului.

În encefalopatia portală, disocierea celor două curbe depăşeşte 1 cm., iar ascensiunea lor este foarte mică. Reacţia

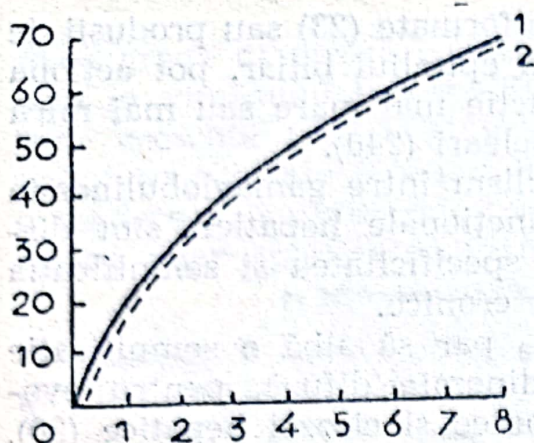


Fig. 15 — Curbe de precipitare la normali.

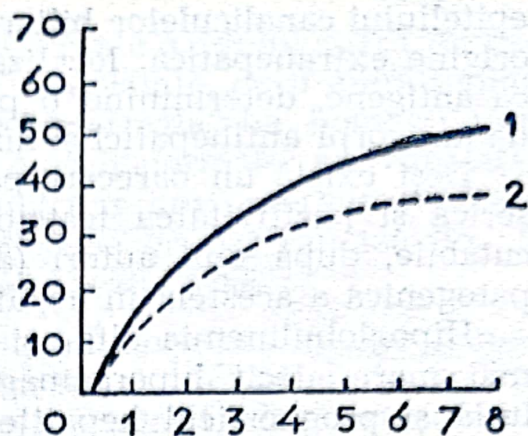


Fig. 16 — Curbe de precipitare în cirozele compensate.

Reacția poate fi negativă în unele cazuri de ciroze, ceea ce fi diminuează gradul de specificitate, dar rămîne un criteriu de prognostic.

Prin analiza imunoelectroforetică a proteinelor serice (micrometoda Grabar și Burtin) la 2/3 din bolnavii cercetați se constată o îngroșare și o alungire a arcurilor IgG și mai puțin a arcurilor IgM. Accentuarea acestor arcuri indică o supergamaglobulinemie difuză de tip policlonal (302).

În encefalopatia portală se constată o hiperproducție de IgG cu scăderea globulinelor α_1 , α_2 și a seralbuminelor (fig. 19).

Hiperglobulinemiile pot fi întâlnite și într-o suferință generală de SHR, fără ca ficatul să sufere; de asemenea, pot fi leziuni hepatice bine compensate, însoțite de modificări imunoelectroforetice la fel de importante (152).

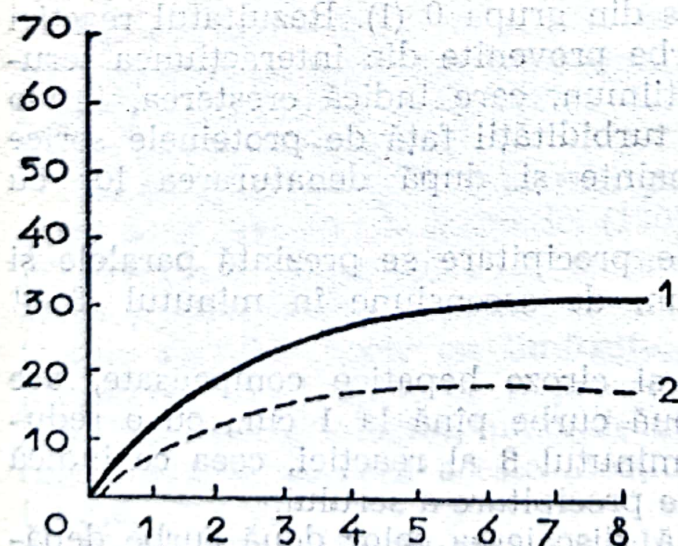


Fig. 17 — Curbe de precipitare în encefalopatia portală.

Neconcordanța dintre probele funcționale hepatice și răspunsul imunologic se datorește extinderii inegale a procesului patologic la diferite sectoare anatomice parenchim, mezen-

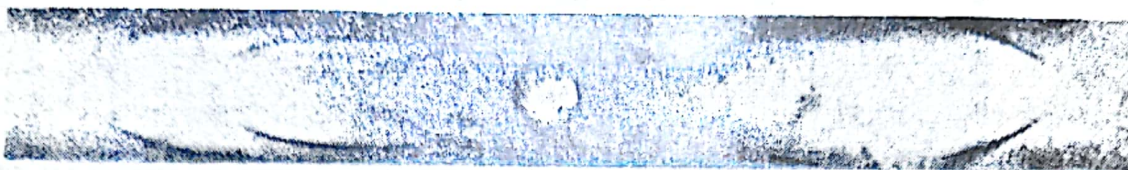


Fig. 18 — Imunoelectroforeza proteinelor serice în ciroze.

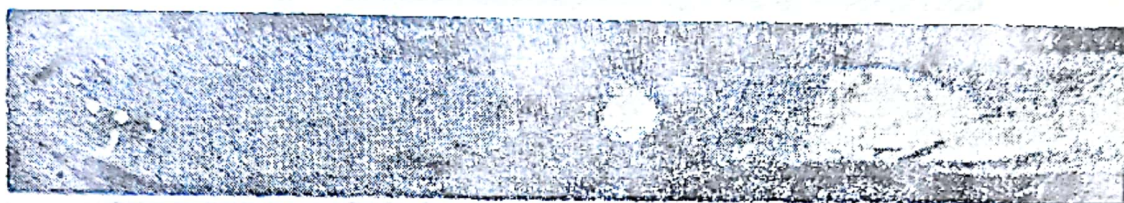


Fig. 19 — Imunoelectroforeza proteinelor serice în encefalopatia portală.

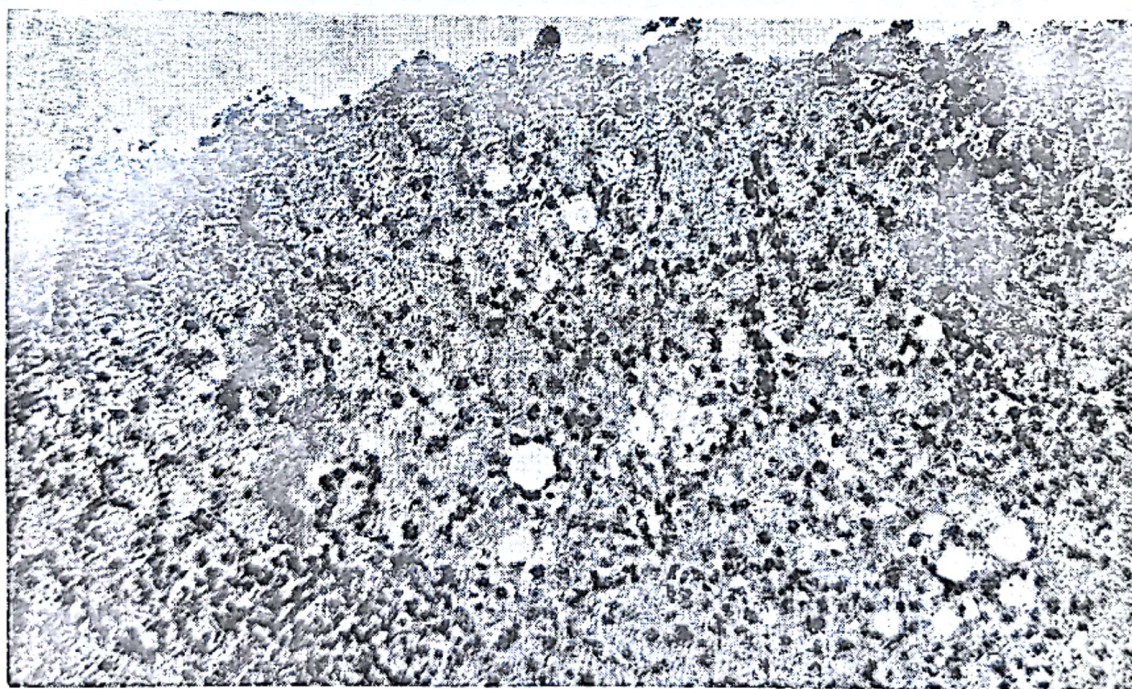


Fig. 20 — Hiperplazie Kupfferiană cu proliferare histiolimfocitară.



Fig. 21 — Proliferare plasmocitară.



Fig. 22 — Proliferare histiolimfocitară în spațiile porte.

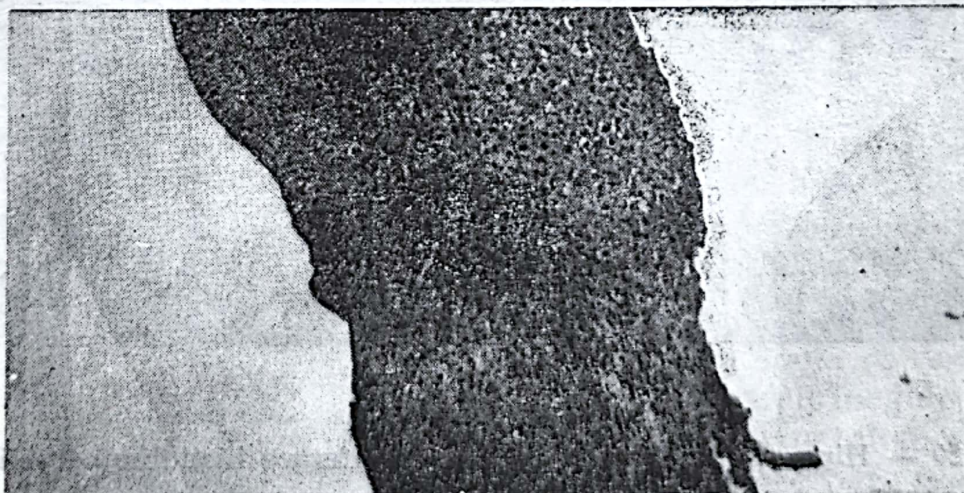


Fig. 23 — Pseudocanalculi biliari.

chim, căi biliare) și modalității diferite de a reacționa organismul și organul, care condiționează diversitatea leziunilor morfologice și a perturbărilor umorale (135).

În fragmentele de puncție hepatică se constată o hiperplazie Kupfferiană cu o proliferare histiolimfocitară și mai puțin plasmocitară. La nivelul spațiilor porte se poate observa o proliferare histiolimfocitară cu prezența de pseudocaniculi biliari.

Aceste aspecte histopatologice au semnificația unui răspuns imunologic tardiv (22), (45) din partea organismului față de antigeni hepatici. Atât infiltrația limfoplasmocitară cât și hipergamaglobulinemia se pot întâlni atât la hepaticii cu hipersplenism cât și la cei splenectomizați. Alteori titrurile anticorpilor antificat au fost mai crescute înainte decât după splenectomie (200).

Explicația persistenței aspectului cito-umoral după splenectomie ar putea fi găsită într-o indicație tardivă a actului operator, când leziunile hepatice erau deja destul de importante pentru a stimula activitatea sistemului reticulo-histiocitar difuz din ficat și ganglionii limfatici, sursă de autoîntreținere a procesului patologic hepatic.

Corelând valorile imunoglobulinelor cu rezultatele reacției imunochimice pe care am utilizat-o s-a ajuns la următoarele aspecte :

- în hepatita cronică, la cazurile cu fracțiuni imunoglobulinice crescute le corespund curbe de precipitare ale reacției imunochimice ușor distanțate sau paralele și apropiate ;
- în ciroza hepatică ascitogenă, imunoglobulinele sînt crescute, iar curbele de precipitare se prezintă distanțate ;
- în encefalopatia portală, existînd o decompensare biochimică accentuată, ca rezultat al unui exces de proteine hepatice alterate, se remarcă adesea o reacție de precipitare intensă exprimată prin cele două curbe de amplitudine joasă și cu un aspect divergent.

Cercetările histologice, efectuate pe ficat cirotic, relevă o creștere numerică și în volum a celulelor Kupffer care capătă caracter plasmocitar, producătoare de gamaglobuline (45), (96), (149), (311). Aceste proliferări au loc în special în jurul focarelor de necroză și a neocaniculelor hepatice (276).



Hipergamaglobulinemiile ciroticilor, cuprinzând fracțiunile Ig G, Ig A și Ig M, care sînt secretate de mai multe clone celulare (varietăți de celule formatoare), sînt rezultatul diverselor stimulări antigenice, așa cum se întîmplă de obicei în bolile prin autoagresiune (68).

Deși hipergamaglobulinemiile sînt consecințe ale hiperreactivității SRH (68) și leziunile celulei hepatice, participă într-o anumită măsură la determinarea lor.

S-a constatat că hepatectomia la șobolani, sau intoxicația cu tetraclorură de carbon la șoareci, determină o proliferare a SRH. Ficatul sănătos se opune procesului de sinteză a imunoglobulinelor, deci, și a anticorpilor. În consecință, cu cît leziunile hepatice vor fi mai severe, cu atît reacția celulelor imunoformatoare va fi mai mare.

Răspunsul imunologic nespecific, imediat, la antigene este dat de trimiterea în circulație a gamaglobulinelor. În aceste cazuri, celulele plasmocitare din splină, ficat (240), (311) și ganglionii limfatici vor produce celule purtătoare de anticorpi. Mai tîrziu, apar răspunsuri imunologice specifice ale unor celule cu memorie, care produc limfocite purtătoare de anticorpi, ce joacă un rol deosebit în fenomenul de „rejet“.

Splenectomia ar reacționa în sensul că ar reduce celulele cu memorie care furnizează celule limfocitare, dar această intervenție are rezultate limitate, pentru că ganglionii limfatici și ficatul continuă să trimită în circulație celule limfocitare (89).

Participarea splinei la determinarea bolilor autoimune nu este destul de clară. Făcînd parte din sistemul reticulo-limfoplasmocitar, ea intervine în sinteza autoanticorpilor din momentul în care are loc o denaturare a proteinei autologe, așa cum se întîmplă în unele ciroze.

În cazul sindromului Banti se petrec aceleași fenomene de dezvoltare a celulelor imunologic competente în splină, care elaborează gamaglobuline agresive pentru hepatocite, alterîndu-le (89).

Această concepție ar sta la baza efectelor posibile dar inconstante ce le-ar avea splenectomia în sindromul Banti. Dacă intervenția are loc în timpul indicat, eliminîndu-se celulele cu memorie informate (celulele limfocitare) și dacă solicitarea antigenică din partea ficatului încetează, autoagresiunea din

partea acestui organ (splina) se oprește. În caz contrar, boala continuă să evolueze și să se agraveze.

În consecință, splenectomia poate avea rezultate satisfăcătoare dacă este aplicată în limitele indicațiilor (70). Ea dă rezultate bune în hepatite cu hipersplenism și hipergamaglobulinemii, rupînd lanțul patogenetic al autoîntreținerii prin formarea de anticorpi antihepatici.

Avînd în vedere mecanismul imunologic în producerea și întreținerea unor hepatopatii cronice, introducerea imunosupresivelor în terapia acestor boli ar avea un efect de inhibiție a autoanticorpilor (134).

Atît hipersplenismul imunologic cît și cel hematologic trebuie priviți prin prisma rolului deosebit ce-l pot avea în complexul patogenetic al encefalopatiei portale.

2. Modificări gazometrice

Hipoxia cerebrală, ca proces fiziopatologic, este rezultatul participării deficitare a oxigenului în procesele metabolice ale creierului. Ea poate fi datorată unui aport redus de oxigen, de cauze respiratorii și circulatorii sau unei tulburări în utilizarea acestuia la nivelul țesutului cerebral, prin blocarea proceselor oxidative celulare.

Fără a ține seama de natura ei: anemică, stagnantă sau histotoxică, de felul de manifestare clinică, acut sau cronic, hipoxia poate fi considerată o verigă patogenetică importantă în determinarea sindromului neuropsihic și bioelectric al encefalopatiei portale.

În această grupă de afecțiuni, deși deseori este nediagnosticată, ea rămîne totuși un potențial latent, cu repercusiuni asupra proceselor metabolice cerebrale, influențînd evoluția afecțiunii, precipitînd instalarea comei hepatice. Alteori, hipoxia se instalează acut, ca urmare a unei hemoragii masive. Acest lucru este evident în șocul hemoragic, care adesea în etiologia sa are o ruptură a varicelor esofagiene, necesitînd o terapie de urgență, un act de reanimare.

Dacă hipoxia instalată acut, în circumstanțele amintite, explică în parte patogenia encefalopatiei portale, nu același lucru se petrece și în cazul acelor anoxii subclinice ale hepa-



ticilor, care trebuie decelate prin metode oximetrice și electrofiziologice, acestea din urmă fiind lipsite de specificitate.

Problema desaturăției oxigenului arterial în cirozele hepatice a fost studiată, încă din 1935, de către Snell (cit. de 98). Calabresi și col. (79), studiind desaturăția oxigenului arterial la un număr de 34 cirofici, conchid că ea este legată de existența șunturilor arterio-venoase. Primul care a atras atenția asupra acestor șunturi a fost Bergreen în 1942. Ulterior, Ridell și Hoffbauer (270) au demonstrat prezența șunturilor postmortem la copiii cu ciroză, ca și Vietcu, care pune în evidență comunicări anormale între vena portă și venele periesofagiene și mediastinale, prin injectare postmortem (cit. de 98). Aceste șunturi ar releva importanța hipertensiunii portale în geneza lor.

Pentru a elucida mecanismul desaturăției arteriale a oxigenului la cirofici, o serie de autori (cit. de 98) (247) au utilizat kriptonul radioactiv. Injectând kripton 85 radioactiv în urechiușa dreaptă și recoltând simultan după câteva minute sânge venos amestecat din artera pulmonară și sânge arterial, raportul concentrației de K 85 este de 11/1. Dacă se infuzează în duoden la un cirofic K 85 și se stabilește concentrația în sângele venos amestecat și sângele arterial, raportul scade la 4/1, în timp ce la un normal rămâne 11/1. Acest lucru arată că o parte din K 85 urmează calea normală prin venele suprahepatice, iar altă parte trece direct prin sistemul venelor pulmonare. În mod normal, există anastomoze mediastinale care pot fi puse în evidență pe cadavru. În ciroze aceste anastomoze sînt de câteva ori mai dezvoltate (2).

Unii autori vorbesc de șunturi arterio-venoase intrapulmonare (Hayek și Tobin, cit. de 260), dar după cercetările unui mare număr de autori, desaturăția arterială a oxigenului este legată de existența șunturilor ce pun în comunicare sistemul port și venele pulmonare, avînd ca anastomoze venele intercostale, bronșice și pulmonare (25), (145), (148), (247), (300), (354).

În legătură cu anastomozele porto-pulmonare, autori ca Hall (156) și Ridell (270) caută să explice existența hipocratismului digital la unii cirofici. Dar majoritatea cercetătorilor susțin că hipocratismul digital nu pare să fie paralel dezvoltat cu desaturăția în oxigen a sîngelui arterial la cirofici.

Autori ca Versteeg și col. (328), observând la $1/3$ din cirozele hepatice studiate de ei o creștere a debitului cardiac, cred că aceasta s-ar datora formării anastomozelor arterio-venoase în regiunea splanhnică.

Problema desaturării oxigenului arterial la cirofici nu este pe deplin rezolvată. Mai trebuie de luat în considerație și modificarea relațiilor dintre ventilație și perfuzie legate de deplasarea diafragmului cu determinarea colapsului alveolar în regiunile bazale ale pulmonului. Acest colaps al bazelor pulmonare în cirozele ascitice ar contribui, după unii autori (112), (255), într-o măsură mai mare la desaturația în oxigen a sîngelui arterial, decît un șunt drept-stîng, în timp ce, pentru alții, (71), amestecul venos ar juca un rol determinant. Astfel, Stein aduce argumente în sprijinul amestecului venos faptul că, injectînd substanțe de contrast intrasplenice unui copil de 3 ani cu ciroză hepatosplenomegalică, umple vena azigos și vasele lobului superior al pulmonului drept, opacifiind uniform această zonă, care se menține timp de 10 minute. Procentul de sînge șuntat pe această cale trebuie să fie destul de mare, deoarece sîngele portal are un conținut mai ridicat în oxigen decît cel periferic (266).

Frecvența mare a infecțiilor bronșice și bronho-pulmonare la cirofici cu ascită, constituie factori importanți ai hiposaturației arteriale în oxigen (140).

Multă vreme a fost luată în seamă ipoteza lui Keys și col. (cit. de 255), adoptată de o serie de autori (166), (184), după care, desaturația arterială ar fi consecința unei deplasări la dreapta a curbei de disociație a hemoglobinei de oxigen și a reducerii afinității lor; faptul că inhalatia de oxigen 100% nu corectează hipoxemia, arată mai curînd incertitudinea acestei interpretări.

Studii efectuate de cercetători români (112), (176) și străini (167), asupra hemodinamicii sistemice și utilizării periferice a oxigenului, arată că la bolnavii cu hepatită cronică și ciroză hepatică scăderea rezistenței periferice totale, manifestată clinic prin prezența palmelor roșii și a pulsului capilar, se datorește vasodilatației periferice și deschiderii unor anastomozes arterio-venoase, care, în mod normal, sînt inactive funcțional.

Creșterea cantității de oxigen în sângele venos periferic și reducerea diferenței arterio-venoase pledează pentru existența scurtcircuitelor arterio-venoase periferice. Murray și col. (cit. de 112) au arătat că această stare circulatorie hiperdinamică, datorită vasodilatației arterio-venoase periferice, nu apare în absența leziunilor hepatice. S-ar crede că ficatul bolnav ar produce o substanță vasodilatatoare periferică sau același ficat bolnav ar fi incapabil de a neutraliza o substanță vasodilatatoare, elaborată în altă parte a organismului (331).

Unii autori constată un strâns paralelism între gradul scăderii rezistenței totale periferice și utilizarea deficitară a oxigenului la nivelul țesutelor. Cu cât evoluția hepatitei cronice se apropie de ciroza hepatică, cu atât starea hiperdinamică se accentuează, ca și desaturația arterială a oxigenului.

Desaturația arterială a oxigenului are urmări și asupra metabolismului oxigenului intracelular hepatic. Hipoxia hepatică, prezentă în insuficiența cardiacă, șoc și afecțiuni hepatice, duce la inhibiția funcțiilor enzimactice vitale, la elaborarea unor substanțe vasodepresoare, vacuolizarea intracelulară și necroza hepatocitului.

Leevy și col. (184) apreciază că scăderea BSP-ului plasmatic la hepatici ar fi o indicație pentru prezența hipoxiei hepatice și pentru acțiunea cu efect a inhalăției de oxigen. Aceiași autori au întreprins studii în scopul de a determina valoarea oxigenoterapiei, pentru prevenirea modificărilor morfologice majore ale ficatului, în hipoxia gravă.

Sanders, Hale și Liller (272), studiind efectele hipoxiei asupra creierului la șoareci, conchid că aceștia manifestă o sensibilitate mai mare la lipsa de oxigen decât ficatul sau rinichii. Capacitatea de producere a ATP-ului este scăzută, iar timpul necesar refacerii concentrării ATP-ului pînă la nivelul funcțional critic, după un episod hipoxic, este destul de lung. De asemenea, gradul dispariției ATP-ului în timpul autolizei în situ este mult mai mare în creier decât în ficat sau rinichi, după cum și capacitatea de refacere a ATP-ului în creier este mult mai scăzută decât în ficat sau rinichi.

Meyer și Goth (217), făcînd studii experimentale asupra fluxului sanguin cerebral, tensiunii oxigenului și bioxidului de carbon din creier și modificările EEG în timpul hiperventilației, au dedus că încetinirea EEG-ului în această circumstanță



este rezultatul vasoconstricției hipocapneice cerebrale. Aceasta ar duce la o încetinire a fluxului sanguin cerebral și anoxia ischemică. Nu scăderea tensiunii bioxidului de carbon din creier ar determina aceste tulburări, căci în obstrucția venoasă cerebrală, de exemplu, bioxidul de carbon poate crește odată cu hiperventilația și cu răriră EEG, datorită anoxiei ischemice. Nivelul bioxidului de carbon în zona corticală poate fi coborât pînă aproape de zero, în timp ce fluxul sanguin cortical este rapid, fără modificarea EEG.

Ocluzia arterială, ca și inhalarea unui amestec de gaze cu un conținut redus de oxigen, predispune creierul la efectele hiperventilației și la încetinirea EEG.

Hiperventilația produce modificări circulatorii și metabolice pe toată aria cortexului, dar regiunea frontală și straturile din profunzime sînt mai susceptibile acestor perturbări.

Discrepanța dintre rezervele reduse de oxigen ce le conține creierul și consumul uriaș explică sensibilitatea lui la cel mai mic deficit de oxigen. Scoarța cerebrală este țesutul cel mai sensibil la scăderea procentuală a oxigenului, deoarece ea face parte din țesuturile cele mai diferențiate și mai noi din punct de vedere filogenetic (111).

După Sapot (274), rezistența scăzută a sistemului nervos la hipoxie s-ar datora imposibilității sale de a sintetiza compușii fosforici organici prin metabolizarea anaerobă a glucozei. Din punct de vedere biochimic, în timpul hipoxiei grave se constată o descompunere a acidului creatininfosforic și apoi dispariția sa, urmată de o creștere a fosforului anorganic. Secundar, are loc o descompunere a acidului adenozintrifosforic, ceea ce mărește creșterea fosforului anorganic (310). Modificările biochimice de la nivelul creierului sînt în strînsă legătură cu gradul hipoxiei; în formele ușoare de hipoxie, scade puțin acidul creatininfosforic și nu se modifică ATP-ul, pe cînd în formele grave scade acidul creatininfosforic 60% și ATP-ul 40% după Erzina (cit. de 208).

Ca urmare a acestor modificări, sinteza proteinelor specifice țesutului nervos este oprită în hipoxia gravă, mecanismul sintezei lor fiind parțial dependent de ATP (274); în aceste condiții vor fi afectate, în primul rînd, formațiile sale cele mai diferențiate (235).

O serie de lucrări de morfologie (266) arată că în cazuri de anoxemie gravă, prelungită, apar leziuni, mai întâi în regiunea cortexului motor, apoi nucleii palidum, putamen și mai târziu în cortexul occipital; unii autori (120) susțin că hipoxia cerebrală afectează mai întâi nucleii de la bază și apoi cortexul.

Cercetările experimentale pe animale dovedesc că scăderea saturației de oxigen în sângele arterial cu 4—5 volume, este urmată imediat de pierderea cunoștinței. La 10 secunde de la anoxie se înscriu unde EEG asemănătoare cu cele din somn (64); o anoxie relativă a celulei nervoase poate fi cauza crizelor de epilepsie și a convulsiilor.

La hepatici, datorită hipoxiei crește toxicitatea sărurilor de amoniu, în special, dacă concentrația oxigenului scade sub 13% (347); alcaloza respiratorie, de asemenea, scade consumul de oxigen cerebral, la acești bolnavi (128).

Disparația undelor electrice corticale se produce o dată cu scăderea cantității de acid creatininfosforic din sistemul nervos central (310). După 2—4 minute de anoxie cerebrală, leziunile devin ireversibile.

Restabilirea activității sistemului nervos se face în ordinea inversă a încetirii diverselor segmente. Activitatea metabolică bulbară (respiratorie și circulatorie) revine cu apariția acidului creatininfosforic și a ATP-ului. Activitatea electrică corticală apare însă mai târziu, o dată cu reapariția unor cantități mai mari de acid creatininfosforic și ATP și cu restabilirea completă a metabolismului aerob.

Dacă aceste modificări pot fi reproduse experimental la animale, în cazul hepatopatiilor, factorul principal al desaturării oxigenului arterial fiind amestecul veno-arterial, face ca fenomenele să nu poată fi reproduse la fel.

S-a observat de către unii autori că desaturația arterială în oxigen poate fi pusă pe seama reducerii capacității de difuziune a oxigenului sau creșterii amestecului venos (146). Wilson și col. (cit. de 131) au înregistrat în 1953 la cirotici o creștere considerabilă a diferenței alveolo-arteriale a oxigenului. Creșterea gradientului alveolo-arterial pentru oxigen își are explicația în următoarele trei mecanisme (98), (249): a)

tulburări ale difuziunii ; b) perturbarea raportului ventilație-perfuzie ; c) amestec venos.

Dacă tulburările de difuziune alveolară la cirofici lipsesc în general, prezența ascitei sub tensiune favorizează hipovenilația unor teritorii pulmonare, determinând apariția unei hipoxemii arteriale. Constatarea unei capacități de difuziune normală în prezența unui gradient alveolo-arterial crescut (Abelman, cit. de 131) și existența unei desaturări arteriale de oxigen în absența ascitei, pledează după Calabresi (79) în favoarea unui amestec venos datorită unor anastomoze arterio-venoase.

Bessman și col. (52) atribuie hipoxiei cerebrale un rol deosebit de important în patogeneza perturbărilor electrice cortico-subcorticale.

Într-un studiu efectuat pe 57 hepatopatii cronice, dintre care 10 în stadiul de encefalopatie hepatică cronică, am cercetat tulburările clinice și bioelectrice sub raportul hipoxiei cerebrale. Dozările oximetrice s-au efectuat prin metoda sîngerîndă, determinîndu-se SaO_2 arterial și venos, PO_2 arterial și diferența arterio-venoasă a oxigenului (303).

Prin metoda splenoportografică au fost puse în evidență anastomozele porto-pulmonare deschise de hipertensiunea portală.

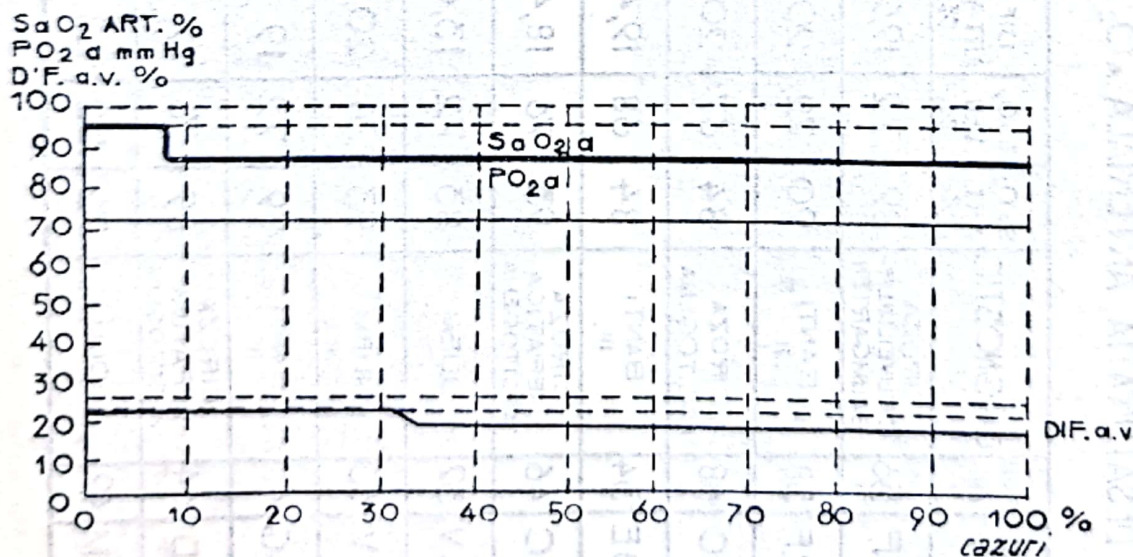


Fig. 24 — Saturația oxigenului arterial, presiunea oxigenului arterial, diferența arterio-venoasă în hepatopatiile cronice.

DESATURATIA ARTERIALA ΔO_2 PRIN AMESTEC VENOS IN HEPATOPATIILE CRONICE

NR. CRT.	NUME PRON.	ETATEA ANI	DIAGNOSTIC	Sa O ₂ ART. %	Sa O ₂ VEN. %	DIF. ART-VEN %	PO ₂ ART	PRES. INTRA SPLENICA	SPLENOPORTO - GRAFIA	E. E. G.	TULB. NEURO-PSIHICE
1	P.P.	56	CIROZA CRUVEILHIER-BAUMGARTEN	89	72	19,2	67	75 cc APA	Cordonul v. ombilicale larg permiabil Derivatii eso-mediastinale	α neregulat deriv. fronto-parietale dispuse grupat si izolat	Precomă
2	R.F.	58	BANTI II	90	72	20	67	43 cc APA	V. splenică dilatăta sinuasa, fara circulatie de derivatie.	Ritm dominant $\oplus$ intercalat cu Δ in toate derivatiile	Flapping tremor
3	ZC	48	CIROZA ASCITOGENA	84	67	20,2	70	30 cc APA	V. splenică dilatăta sinuasa, fara circulatie de derivatie	Ritm α intercalat cu $\oplus$ in derivatiile temporo-parietale	Apatie apraxie
4	BE	34	BANTI III	84	68	19,4	70	40 cc APA	V. splenică f. dilatăta Absenta derivatiilor profunde	α slab reprezentat $\oplus$ 40% cu aspect ascutit mai ales in derivatiile temporo-fronto-stig	Apatie
5	LC	46	CIROZA HEPATICA ASCITOGENA	93	76	18,4	75	40 cc APA	Circulatie prin derivatii porto-mediastinale	Traseu E. E. G. normal	Apatie
6	CV	32	IDEM	83	72	13,4	69	42 cc APA	Absenta derivatiilor porto-mediastinale	α hipovoltat intercalat cu $\oplus$ in derivatiile fronto-parietale	Apatie bradi-psihic
7	HV	60	IDEM	93	74	20,4	65	45 cc APA	Derivatii către v. mediastinale si mezenterică inferioară	Traseu hipovoltat cu α neregulat $\oplus$ izolate si grupate	Adinamie
8	GG	41	BANTI II	89	72	19	70	32 cc APA	Derivatii perisplenice superioare si inferioare	Traseu hipovoltat cu α neregulat	Precomă
9	ED	64	CIROZA HEPATICA ASCITOGENA	89	76	17	67	38 cc APA	Derivatii prin corodura stomacală cu venele cardio-esofagiene	$\oplus$ intercalat cu Δ supravoltat in toate derivatiile	Apatie apraxie
10	CM	49	IDEM	72	52	28	58	34 cc APA	Derivatii porto-mediastinale	α lent intercalat cu $\oplus$ in derivatiile frontale si parietale	Precomă

S-a constatat o scădere a saturației oxigenului arterial sub cifra lotului de martori de 95%, atingînd o medie de 88% la un procent de 92,9% bolnavi. Fua și col. (140) găsesc la 10 cirofici o saturație a oxigenului arterial în medie de 93,15%; Abelman și col. (1), 93,2%; Racoveanu și col. (260), 87%.

PO₂ a fost găsită în medie de 70,8 mm. Hg. (normal 95—100 mm. Hg) la un procent de 100%, în timp ce Abelman (3) o găsește de 73 mm. Hg.

Se constată o diferență arterio-venoasă de 20,2% la 66,7% din bolnavi, a cărei explicație trebuie căutată fie într-o tulburare de difuziune alveolară prin hipoventilație pulmonară, fie într-un amestec arterio-venos, datorită unui șantaj porto-pulmonar.

La un procent de 51,1% din cirofici cu probe funcționale respiratorii normale s-a constatat o saturație arterială a oxigenului destul de scăzută. La 7 cazuri s-a constatat splenoportografic o circulație colaterală profundă de derivație a singelui portal spre circulația pulmonară prin anastomoze coronaro-eso-mediastinale.

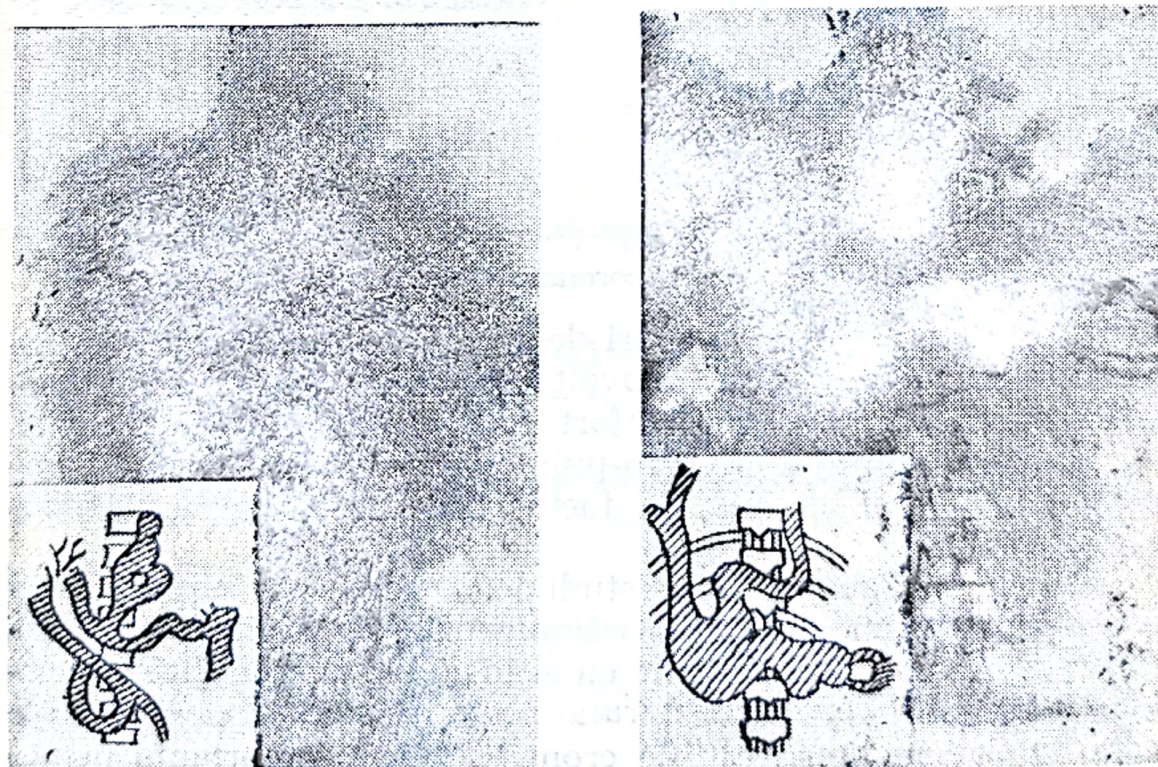


Fig. 25, 26. — Anastomoze coronaro-esomediastinale în ciroze.

Baetelles, Rodewald și Wilson (cit. de 139) au întâlnit șuntaje porto-pulmonare la un procent de 5,8% cirofici, iar Georg și col. (148) la 9,5% cirofici.

Alterări ale traseelor EEG s-au găsit într-un procent de 68,4% din cazuri, fără a exista vreo relație directă între gradul de suferință hepatică și forma de alterare a traseului. Proba apneei și a hiperpneei provocate sau administrarea de oxigen în timpul efectuării traseelor nu le-a modificat nici într-un caz. Aceasta vine în sprijinul amestecului arterio-venos care nu poate fi influențat de probele utilizate.

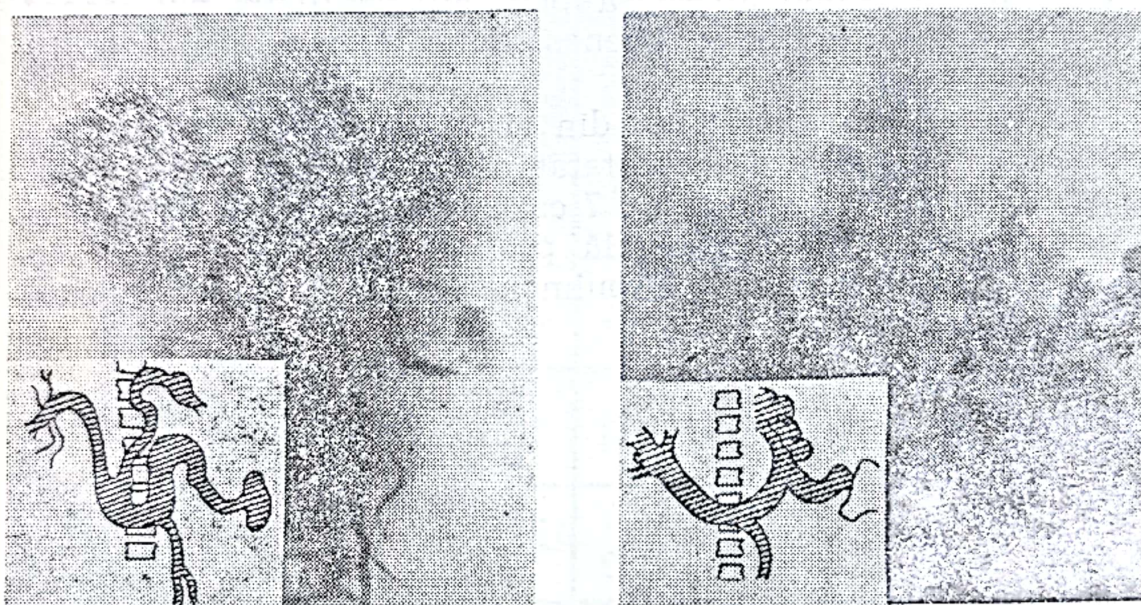


Fig. 27, 28. — Anastomoze coronaro-esomediastinale în ciroze

S-au obținut diverse tipuri de trasee de la ritm alfa intercalat cu teta, ritm alfa hipovoltat până la ritm teta și unde trifazice menționate de Bikfort (55) în comele amoniogene.

În afara șuntajului porto-pulmonar, un rol destul de important îl are și anemia, ca factor auxiliar în procesul hipoxiei ciroficilor.

Boivin și Fauvert (60), studiind anemiile la cirofici prin utilizarea p^{32} , au constatat o îmbătrânire prematură a hematiilor la aceștia, concomitent cu scăderea glutatationului. Gheorghescu și col., cercetînd durata de viață a eritrocitelor marcate cu Cr^{51} în hepatopatiile cronice, relevă importanța hemolizei spleno-hepatice în patogenia anemiei hepatice.

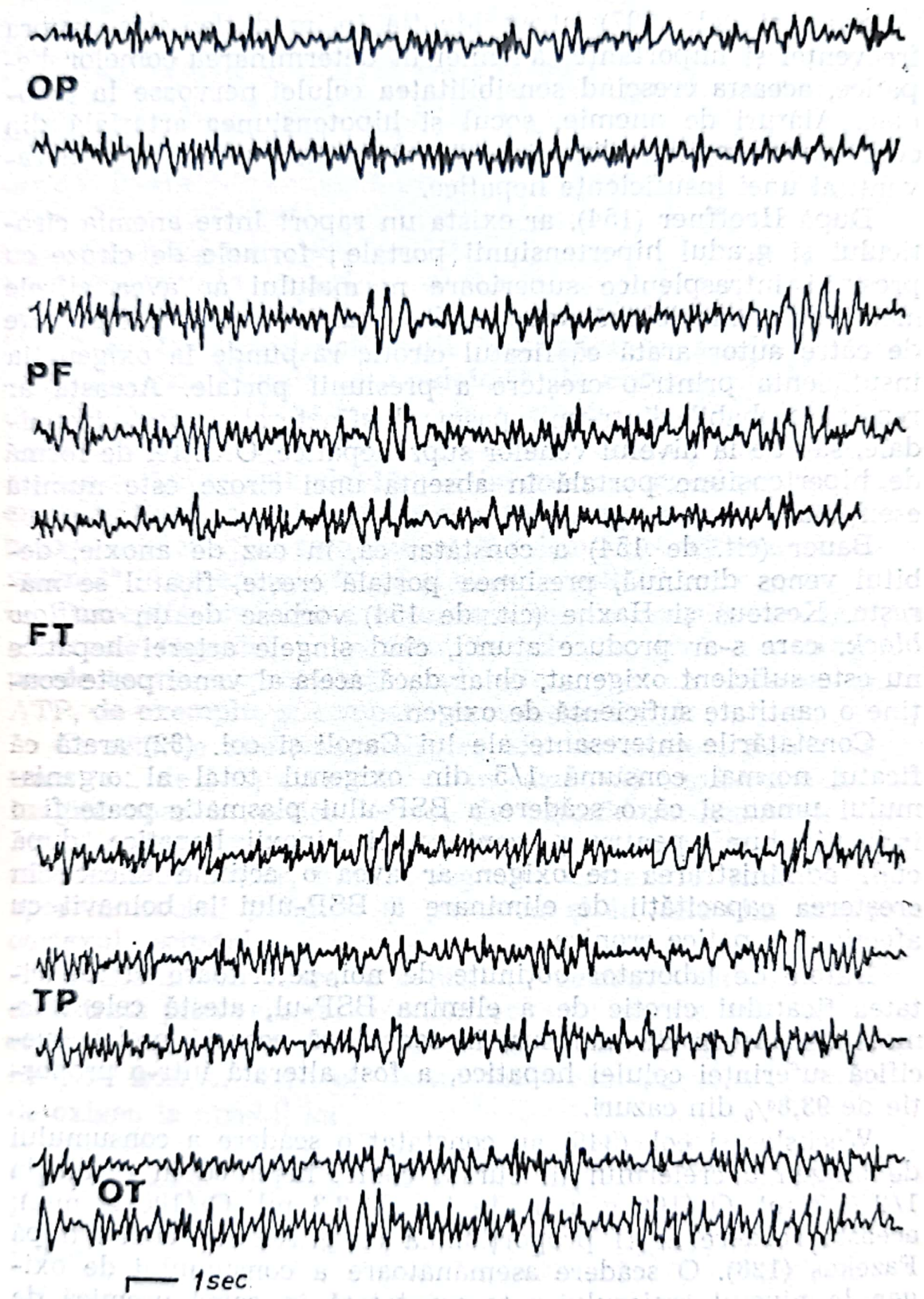


Fig. 29 — E.E.G. cu unde trifazice.

Stahl și col. (297) atrag atenția în mod deosebit asupra frecvenței și importanței anemiei în determinarea comelor hepatice, aceasta crescând sensibilitatea celulei nervoase la amoniac. Alături de anemie, șocul și hipotensiunea arterială din cursul hemoragiilor digestive ale ciroticilor sînt factori agravanți ai unei insuficiențe hepatice.

După Haeffner (154), ar exista un raport între anemia ciroticului și gradul hipertensiunii portale; formele de ciroze cu presiuni intrasplenice superioare normalului ar avea cifrele medii de hemoglobină scăzute. Cercetările statistice efectuate de către autor arată că ficatul cirotic răspunde la oxigenația insuficientă printr-o creștere a presiunii portale. Aceasta ar rezulta probabil dintr-un spasm al sfincterelor post-sinusoidale, sau de la nivelul venelor suprahepatice. O astfel de formă de hipertensiune portală în absența unei ciroze este numită esențială.

Bauer (cit. de 154) a constatat că, în caz de anoxie, debitul venos diminuează, presiunea portală crește, ficatul se mărește. Kesteus și Haxhe (cit. de 154) vorbesc de un *outflow block*, care s-ar produce atunci, cînd sîngele arterei hepatice nu este suficient oxigenat, chiar dacă acela al venei porte conține o cantitate suficientă de oxigen.

Constatările interesante ale lui Caroli și col. (82) arată că ficatul normal consumă $1/5$ din oxigenul total al organismului uman și că o scădere a BSP-ului plasmatic poate fi o indicație bună pentru prezența unei hipoxii hepatice, după cum administrarea de oxigen ar avea o acțiune eficientă în creșterea capacității de eliminare a BSP-ului la bolnavii cu afecțiuni hepatice cronice.

Datele de laborator obținute de noi, referitoare la capacitatea ficatului cirotic de a elimina BSP-ul, atestă cele afirmate de autorii de mai sus, în sensul că această probă, specifică suferinței celulei hepatice, a fost alterată într-o proporție de 93,8% din cazuri.

Wechsler și col. (349) au constatat o scădere a consumului de oxigen a creierului în cursul comei hepatice în medie la $1/2$ (1,7 ml. O_2 /100 g. mn., în loc de 3,3 ml. O_2 /100 g. mn.); această scădere ar fi proporțională cu gravitatea comei după Fazekas (128). O scădere asemănătoare a consumului de oxigen la nivelul creierului este constatată în coma uremică de

către Heymen (169), în coma diabetică de către Kety (180), în timp ce în cursul somnului fiziologic Mangold (203) găsește consumul normal.

Fazekas și Alman (cit. de 131), etichetând coma hepatică drept o comă metabolică, menționează că celula nervoasă utilizează în activitatea sa un singur combustibil, care este glucoza; descompunerea ei se realizează într-un procentaj de 9/10 prin mecanisme aerobe, iar arderea ei prin oxigen ajunge la transformarea în bioxid de carbon și apă. În cursul ciclului aerob se eliberează majoritatea produșilor adenozintrifosfați (ATP) indispensabili activității fiziologice a creierului, denumiți de către Muralt „acumulatori” de energie cerebrală. La instalarea comei hepatice aceste mecanisme sînt blocate prin lipsa oxigenului sau a sistemelor enzimatic.

Hans Berger (cit. de 166) a încercat să considere trecerea energiei fizice, chimice și termice în energie psihică; unii psihologi și filozofi ai secolului al XX-lea au considerat „o echivalență” între energia fizică și energia psihică.

Concepția biochimică a tulburărilor de conștiință leagă fenomenele organice de activitățile mintale, fără a putea răspunde la marea problemă: unde și cum se face trecerea între ATP, de exemplu, și compartimentul conștiință.

Cercetările anatomopatologice ale lui Atajouanine și Bertrant (cit. de 111) au arătat că în cazuri de anoxie gravă prelungită apar în creier leziuni de hipoxidoză histotoxică sau hipoglicolitică, prin prăbușirea sistemelor enzimatic ale metabolismului tisular, întii în regiunea cortexului motor și mai apoi în nucleii palidum și putamen și în cele din urmă în cortexul occipital.

Sensibilitatea mare a celulelor creierului la anoxie, demonstrată prin cercetări biochimice, s-ar explica prin aceea că rezervele anaerobe și aerobe ale creierului sînt foarte reduse în mod normal și că ar exista totdeauna un consum crescut de oxigen la nivelul lor.

De cele mai multe ori stările de hipoxidoză la hepatici sînt latente, nediagnosticate clinic, fiind trecute cu vederea la un examen superficial al bolnavului. Efectuarea repetată a EEG poate releva aspectele lor patologice, care sînt expresia trecerii de la starea de hipoxidoză latentă la instalarea unei

stări hipoxidozice manifeste și decompensare clinică cu apariția simptomatologiei neuropsihice.

Goulon și col. (150) au arătat că electroencefalografia prezintă practic singurul examen complementar care permite de a aprecia răsunetul cerebral al unei tulburări de hematoză. Dar suferința celulară nu depinde numai de gradul perturbației gazelor din sânge, ci și de modul lor de instalare. Creierul prezintă o putere de adaptare remarcabilă față de hipoxia dezvoltată lent, fapt ce se întâmplă și în cazul șuntajului porto-pulmonar din cursul cirozelor hepatice. Aceste explicații ar putea lămurii neconcordanța dintre frecvența și gradul desaturății arteriale, pe care am găsit-o la cazurile studiate de noi și manifestările neuropsihice și bioelectrice.

Unele lucrări arată că respirația asistată endotraheală acționează asupra hipoventilației și tulburărilor de conștiință, nu asupra intensității modificărilor EEG.

Dacă supraîncărcarea cu amoniac arterial și venos, spontan sau provocat, face să apară semnele neuropsihice și electrice din cursul cirozei hepatice, acestea sînt potențializate de o desaturație a oxigenului arterial, la care se mai adaugă alcaloza metabolică hipokaliemică, ce amplifică toxicitatea amoniacului neionizat pentru celula nervoasă.

Acest complex patogenetic al determinării tulburărilor neuropsihice și electroencefalografice la cirofici va necesita un tratament care să se adreseze atât hiperamoniemiei, hipokaliemiei, cît și hipoxemiei.

Capitolul III

ASPECTE CLINICE, BIOELECTRICE ȘI MORFOPATOLOGICE

1. Aspecte clinice

Sindromul neuropsihic, ce rezultă dintr-o întricare a mai multor mecanisme patogenetice din cursul insuficiențelor hepatice decompensate biochimic (244), este cunoscut sub diferite denumiri: encefalomielită porto-cavă (Martin, cit. de 218), encefalopatie hepatică (Thölen, 312), encefalopatie portală sistematică (Hurdle, 174) sau encefalopatie porto-cavă cronică (Sherlock 337), aceasta din urmă fiind mai adecvată ciroticilor cronici, la care se constată clinic sau radiologic prezența în abdomen a colateralelor mari portosistemice ca șunturi naturale (191). Termeni ca „intoxicație carnată” sau „intoxicație hepato-cerebrală” delimitează noțiunea de encefalopatie portală.

Descrierea encefalopatiei portale este cunoscută de 30—40 ani, dar o perioadă a fost neglijată, ca, după cel de-al doilea război mondial, să fie reactualizată. Cadrul nozologic al acestui sindrom pare a fi conturat mai bine în ultimul deceniu, datorită informațiilor furnizate de unele metode noi de explorare a sistemului portal, ca splenoportografia, limfografia izotopică, flebografia retrogradă suprahepatică, cateterismul venelor suprahepatice, determinarea debitului sanguin hepatic, determinarea singelui portal șuntat prin colaterale porto-cave, determinarea vitezei de circulație a singelui portal (269).

Se deosebește o formă episodică acută a encefalopatiei portale, o formă cronică nereversibilă și o formă paraplegică spastică. În ultima vreme s-a descris și o nevrită retrobulbară.

Forma acută, reversibilă, se manifestă cu tulburări ale intelectului. Bolnavul are o privire rătăcită, devine zgomotos, este excitabil, dezorientat în timp și spațiu, cu acțiuni eronate. Mișcările stereotipe se întâlnesc destul de frecvent. Se constată, de asemenea, tulburări neuromusculare, ca fața inexpresivă, despre care atrage atenția în mod deosebit Bernsmeier (47), tulburări de tonus muscular, semnul roții dințate, *flapping tremor* (mișcări de flexie și extensie din articulațiile cotului, pumnului, degete, asemănătoare bătăilor aripilor păsărilor) (227).

În tabloul neurologic al encefalopatiei hepatice pot apare și semne cerebeloase (263), tulburări de vorbire, tulburări ale reflexelor (hiperreflexie), semne piramidale, singultus, tulburări pupilare, nistagmus, incontinență de urină.

În forma cronică ireversibilă a encefalopatiei portale, tulburările intelectuale pot merge până la demență. Funcțiile cerebrale sînt foarte lente, răspunsurile întîrziate, concentrația îngreuiată și puterea de definire abolită. Starea psihică poate deveni atît de gravă, încît bolnavii trebuie puși sub tutelă, adesea fiind greu ca ei să rămînă în mijlocul familiei.

Ca semne neurologice se mai pot întîlni tulburări cerebeloase: mersul cu pași mici, tremurături intenționale, mișcare ritmică a capului cu tulburări de vorbire. Acuzele dureroase sub formă de arsuri în picioare sînt frecvente. Sherlock menționează, în lucrările sale, existența la acești bolnavi chiar a unor psihoze cu o durată pînă la 8 luni.

Simptomele neurologice din cursul encefalopatiei portocave își au explicația în apariția unui edem mai frecvent localizat în nucleii trunchiului cerebral, tulburările histologice fiind manifestate electroencefalografic prin prezența de unde bi și trifazice.

În leziunile grave corticale care antrenează o inactivitate funcțională, electroencefalograma rămîne mută. În acest caz, ea are o deosebită semnificație pentru prognosticul bolii.

Unii autori (144), (145), grupează tulburările neuropsihice din insuficiența hepatică gravă, după intensificarea lor, într-un stadiu de precomă care ar corespunde encefalopatiei hepatice și unul de comă, fiind greu a face o distincție a tulburărilor neurologice de cele psihice, după stadii.

În stadiul de encefalopatie, tulburările psihice sînt reprezentate prin oboseală fizică, în special dimineața, tendința la somn în cursul zilei, indispoziție și lentoare în gîndire. Această stare de depresiune poate alterna cu perioade de agitație. Cu timpul, își face loc o stare de obnubilare, dezorientare în timp și spațiu, halucinații, somnolență și comă. Alteori, tulburările psihice ale hepaticilor pun probleme de diagnostic diferențial.

Dintre tulburările neurologice, cele mai importante sînt cele motorii, de tipul *flapping tremor*, inexpresivitatea feței, semnul roții dințate etc.

Stadiul de comă hepatică este tabloul final al tulburărilor neuropsihice din cursul insuficienței hepatice grave. Adesea, în comă, bolnavul se află într-un somn foarte profund, nu mai răspunde la excitanții dureroși, geme sau răspunde prin mișcări neregulate ale globilor oculari. Pupilele sînt în mioză, iar reflexul cornean este prezent. Acum bolnavul exală un miros particular, „foetor hepatic“, descris pentru prima dată de Pichler. Acesta este un semn de valoare certă, dar instabil și tranzitoriu (109), întîlnit cu o frecvență de 50% (224) și este comparat cu diverse miasme: miros de fecale de pisică, de mușegai, fin proaspăt cosit sau de ficat de porc (14); el provine din alterarea metabolismului metioninei și al metolaninei, fiind puși în libertate produși intermediari ca: methyl mercaptanul și compuși sulfuroși rău mirositori.

Pe lîngă tremurătura și sindromul piramidal, apare semnul lui Babinski. Pe măsură ce coma se adîncește, reflexele osteotendinoase diminuează și dispar, ca și semnul Babinski; *flapping tremor*-ul dispare, iar foetorul se accentuează. Se instalează o respirație aritmică de tip Kussmaul sau Cheyne-Stokes, păstrîndu-se doar reflexul de deglutiție.

În ultima fază a comei, simptomele sînt ireversibile și orice excitație rămîne fără nici un fel de răspuns (coma carus). În unele cazuri, pe fondul de somn profund, apare o stare de excitație, manifestată prin tresăriri musculare sau convulsii ale unei jumătăți de corp, asemănătoare acceselor epileptiforme.

Apariția accidentelor comițiale, generalizate sub formă de crize Jacksoniene, este o complicație rar întîlnită în comele hepatice.

Adams și Foley (4) au întâlnit convulsii grupate și localizate în stadiile terminale ale insuficiențelor hepatice. Delay și col. (cit. de 195) aduc observația unei encefalopatii portocave însoțită de crize motorii cu contracții la 1/2 de față și la nivelul brațului stîng.

Lucrările lui Boudin și Minet (60) atrag atenția asupra accidentelor comițiale generalizate sau localizate în decursul stărilor de insuficiență hepatică.

Kurtz și col. (195) într-un studiu clinic, biologic și electric, efectuat la cirofici, au înregistrat fenomene convulsivante jacksoniene într-o singură comă hepatică posthemoragică. Din punct de vedere electric, ei au constatat dispariția undelor fiziologice și înlocuirea lor printr-o disritmie lentă cu unde delta generalizate și o asimetrie a repartiției lor pe suprafața creierului. Cînd convulsiile erau limitate la jumătatea dreaptă sau stîngă a corpului, simptomatologia electrică se arăta identică. Scăderea amplitudinei respirației și apneea precedau crizele. După două zile, bolnavul intră în comă cu traseul electroencefalografic obișnuit al comelor hepatice. Ieșind din comă, fenomenele electrice au precedat pe cele biologice și pe cele clinice. Și după alți autori (92), (95), se pare că ar exista un decalaj al semnelor electrice față de starea de conștiință a bolnavului, în sensul că în precomă se pot întâlni trasee electroencefalografice foarte alterate. Pe de altă parte, pot fi descărcări electrice paroxistice fără raport cu convulsiile clinice. Acestea din urmă nu apar decît într-un procent de 10% din come hepatice, în timp ce semnele epileptice electrice sînt obișnuite (95). Kurtz conchide că factorii metabolici susceptibili de a declanșa o activitate epileptică nu sînt specifici comelor hepatice.

Suprapunerea unor infecții pulmonare sau apariția unor hemoragii digestive pot fi fatale hepaticului prin prăbușirea completă a mecanismelor biochimice compensatorii.

Forma supraacută mortală a insuficienței hepatice traduce o necroză severă și masivă a parenchimului hepatic sub acțiunea unui virus sau a unui toxic. Bolnavul este prostrat și confuz, adesea este furios, agitat, prezintă un delir halucinator violent. De asemenea, el poate trece prin faze succesive de agitație și de torpoare. Vomismentele, sindromul he-

moragic, icterul marcat apoi slab, febra și foetorul hepatic completează tabloul clinic. Evoluția spre moarte are loc în 4—5 zile.

Forma episodului izolat în cadrul hepatopatiilor cronice este legată de o acțiune limitată în timp (hemoragii intestinale, alimentație carnată, medicația amoniogenă și morfina) și apare ca un factor secundar ce acționează pe un fond de insuficiență hepatică progresivă cu evoluție reversibilă.

În forma oscilantă prelungită, starea de conștiință variază foarte mult de la o zi la alta, de la o oră la alta. În timp, durata stărilor de conștiință diminuează și aceea a comelor crește cu ocazia diverselor agresiuni, erori dietetice, terapeutice, chiar minime fiind ele.

În cirozele hepatice cu șunturi porto-cave spontane sau chirurgicale se întâlnește frecvent forma cronică dementială a manifestărilor neuropsihice. Tulburările de comportament, care domină această formă, pun probleme de diagnostic diferențial cu diverse afecțiuni din domeniul psihiatriei. Asemenea forme evolutive au fost descrise de Baltzan (20), Delay (106) și Summerskill (308), verificate la autopsie cu o atrofie cerebrală. Ele au dus la aplicarea unei excerezee a colonului pentru îndepărtarea organului generator de produși toxici ai celulei nervoase, sau la splenectomie, în scopul corectării anemiei ce o prezintă acești bolnavi (43).

Coma hepatică după șuntul chirurgical porto-cav, în hemoragia prin hipertensiune portală, poate apare într-o proporție de 20%. În această situație, dozarea ornitin-carbamil-transferazei pare a fi, după Moretti (224), un test prețios în aprecierea gradului de insuficiență hepatică, înainte de a trece la un act chirurgical ca acesta. Sherlock menționează că, după vârsta de 50 ani, riscul accidentelor encefalopatie este mai mare. În ceea ce privește timpul de apariție a acestor tulburări în funcție de momentul actului operator, cercetările au arătat că într-un procent de 50% din cazuri ele sînt precoce și regresează.

Din punct de vedere fiziopatologic, coma hepatică se poate instala rapid în cazul unui ficat epuizat prin distrugere. Forma supraacută mortală este consecința unei necroze rapide și masive a parenchimului hepatic.

În cazul unui ficat exclus, prin anastomoze porto-cave spontane sau chirurgicale, există o insuficiență hepatică de fond mai mult sau mai puțin importantă. Amoniacul în acest caz poate fi considerat ca nociv, mai ales atunci când starea anatomică și funcțională a neuronului a devenit anormală, datorită insuficienței hepatice.

În cirozele cu ascită și edeme se întâlnesc frecvent come hepatice diselectrolitice tranzitorii, false come hepatice. Vărsăturile, salidiureticele, paracentezele, ca și restricția sodică, la care sînt supuși bolnavii, duc la o hiponatremie cu anoxemie, somnolență, hipertermie, iar atunci când cifrele sodiului coboară sub 125 mEq/l., se instalează moartea (84). Hipopotasmia este întâlnită de regulă la acești bolnavi și se însoțește de o hipotonie musculară, areflexie, constipație, hipotensiune arterială și modificări electroencefalografice.

Amoniemia frecvent incriminată în patogenia encefalopatiei portale este constant întâlnită (224).

În encefalopatia porto-cavă a ciroticilor este cu neputință o delimitare netă a simptomelor neurologice de cele psihice (224). Totuși, clinica encefalopatiei porto-cave a putut fi împărțită în cinci stadii, după unii autori (237).

Stadiul 0, fără tulburări psihice, cu traseu electric normal.

În stadiul 1, simptomatologia ar fi reprezentată printr-o simplă stare euforică sau apatie, cu sau fără semne neurologice (Sherlock); obnubilare, dar fără dezorientare temporo-spațială, *flapping tremor* și menținerea poziției (Rohmer și Kurtz); simptomatologia electrică este reprezentată prin ritm alfa abundent dar rău modelat, întrerupt prin unde teta în bufee bilaterale, sincrone (Rohmer și Smith); ritm teta diseminat, intercalat cu ritm alfa (Nehilil).

În stadiul II se întâlnesc modificări ale personalității cu semne neurologice (Sherlock); ușoară obnubilare, bradipsihie, răspunsuri lente și neprecise; *flapping tremor*, uneori, spontan; reflexe osteotendinoase vii; uneori agitație psihomotorie (Rohmer și Kurtz); unde teta în bufee din ce în ce mai prelungite; uneori, unde delta bilaterale (Rohmer și Smith); prezența ritmului delta diseminat de amplitudine moderată sau joasă (Nehilil).

În stadiul III, confuzie, dezorientare (Sherlock); somnolență, răspunsuri la întrebările simple, *flapping tremor*, Babin-

ski bilateral (Rohmer și Kurtz); dispariția aproape completă a ritmului alfa, activitatea de bază cu ritm teta bilateral; câteva bufee de delta monomorfe, bilaterale, sincrone, mai ales anterioare (Rohmer și Smith); bufee de delta monomorfe cu predominanță anterioare, separate prin faze cu traseu plat (Nehlil).

În stadiul IV, coma ușoară (Sherlock) sau coma completă, fără răspunsuri la înțepătură, dispariția *flapping*-ului *tremor*, Babinski prezent bilateral (Rohmer și Kurtz); activitatea electrică de bază, ritm delta și teta; unde delta de amplitudine mare (1—3 c/s), în special în regiunile anterioare ale hemisferelor (Rohmer și Smith); delta permanent, difuz, cu aspect ascuțit, trapezoidal (Nehlil).

În stadiul V, coma profundă (Sherlock). Activitatea electrică de bază, ritm delta monomorf, sincron, nu reacționează la stimuli.

Lindsley (cit. de 204), identificând conștiința cu vigilența, propune o clasificare a modificărilor ei în VII grade, avînd un corespondent EEG. În encefalopatiile hepatice mai frecvent sînt întîlnite ultimele 4 grade, dar uneori și primul grad este reprezentat printr-o hipervigilență cu atenție difuză.

În gradul IV, stimuli exteriori sînt perceptibili, dar într-un fel atenuat, iar comportamentul este lipsit de coordonare și adaptare. EEG se prezintă cu scăderea undelor alfa, apariția ocazională a undelor lente de joasă amplitudine.

În gradul V, se instalează o somnolență cu pierderea cunoștinței aproape totală pentru stimuli din lumea exterioară, cu abolirea orientării în timp și spațiu. Acum dispar undele alfa și apar unde beta în fusuri.

În gradul VI, somnul este profund, cunoștința este pierdută complet, mai persistă răspunsurile motorii la stimuli senzoriali. Electroencefalograma abundă prin unde lente delta de mare amplitudine, mai ales în jumătatea anterioară a cortexului.

Gradul VII ar fi coma profundă cu absența cunoștinței și a reacțiilor la stimuli senzoriali. Trezirea este imposibilă. Electroencefalografic, apar unde mari, lente sau traseu plat, dacă coma este depășită.

După alți autori (145), în desfășurarea clinică a encefalopatiei se deosebesc trei stadii.

Într-un prim stadiu, cele dintâi facultăți intelectuale care slăbesc sînt: judecata și memoria. Perturbările variază de la tulburări ușoare, pînă la confuzii mari. Se observă o apraxie reprezentată prin incapacitatea de a reproduce operațiile cele mai simple. De asemenea, spontaneitatea și puterea de concentrare sînt înlocuite de o stare de apatie, bradipsihie, privire fixă, mișcări lente, pe fondul cărora rareori apar episoade delirante, crize de agitație psihomotorie „folia hepatică”, stare întîlnită mai frecvent în coma hepatică din hepatitele fulminante (199).

Depistarea acestor tulburări în stadiul lor preclinic ar constitui un mijloc de diagnostic al encefalopatiei portale. În acest scop, autorii englezi (191) utilizează unele teste psihometrice computerizate, *motor tapping*, care constă în apăsarea cu indexul ambelor mîini cît mai repede pe cît mai multe butoane; timpul de reacție la 2 stimuli constă în aceea că pacientul trebuie să răspundă cît mai repede prin mișcări cu mîna dreaptă sau stîngă la stimulul cliclic produs fie la urechea dreaptă, fie la urechea stîngă, alternativ; testul labirintului supune pacienții la găsirea drumului celui mai scurt posibil în timpul cel mai scurt.

Sindromul neurologic este dominat în acest stadiu de *flapping tremor* sau *asterixis*, fără ca acesta să fie patognomic pentru insuficiența hepatică.

Simptomele neurologice extrapiramidale au fost constatate destul de frecvent (47), (183), prezentîndu-se uneori ca fenomene catatonice periferice ale vorbirii sau scrisului. Păun și col. (245) citează cazul unui bolnav care la orice întrebare răspundea prin cuvîntul „Ion”, iar noi (207) am observat la o bolnavă mișcări stereotipe de introducerea unui fir de ață prin urechile unui ac pe care și-l imagina.

Stadiul al 2-lea este dominat de tulburări psihice: bolnavul este dezorientat în timp și în spațiu, devine somnolent. Pe lângă *flapping tremor* — observat de Benhamou și col. într-un procent de 89% din come, de Galea într-un procent de 30—40%, iar de noi în 8—9% din hepatopatii cronice — se mai întîlnesc, ca semne neurologice, o hipertonie musculară opozițională, care se pune în evidență după cîteva ma-

nevre de mobilizare (5), (301), fenomenul roții dințate și o rigiditate, uneori, localizată la ceafă și interpretată de unii autori (cit. de 224) ca meningită prin polipeptide. Simptomele neurologice, legate de hipertonia musculară, au fost constatate de noi (207) într-un procent de 12% pe 210 hepatopatii cronice studiate, iar faciesul lipsit de expresivitate, într-un procent de numai 8—10%.

Tabel IV

SIMPTOME NEUROPSIHICE	FLAPPING TREMOR	HIPERTONIE MUSCULARĂ SEMNIUL ROTII DINȚATE	FENOMENE CATATONICE	FACIES INEXPRESIV	FARA TULBURĂRI NEUROLOGICE	APATIE	BRADIPSIHIE	APRAXIE	SOMNOLENTĂ	EPISOADE DELIRANTE	FOLIA HEPATICĂ	COMA CARUS
PROCENTE %	8-9	12	0,50	8-10	68-71	50	18	5	14	2	1	10

Stadiul al 3-lea, denumit „iminența de comă“, se caracterizează printr-o somnolență accentuată, cu intensificarea stării confuzionale, fenomene pe care le-am întâlnit constant în stările ce precedau coma; această stare se prelungește într-un somn profund, care este coma hepatică.

Forma oscilantă a encefalopatiei, declanșată de ivirea unor hemoragii intestinale, sau după spolierea organismului de electroliți prin paracenteze repetate sau diuretice, am întâlnit-o și noi într-un caz la care se efectuaseră aproximativ 60 paracenteze și care a prezentat un număr de 3 come tranzitorii diselectrolitice (207).

Diagnosticul comei diselectrolitice din cursul cirozei hepatice poate fi îngreuiat, datorită intricării simptomatologiei. Trebuie eliminată boala lui Wilson, care se asociază cu tulburări nervoase și ciroză, prin vîrstă și contextul clinic, coma acido-cetozică din hemocromatoză, psihoza cortizonică a ciroticilor tratați cu cortizon, metastazele cerebrale ale unui adenocarcinom suprapus cirozei, hipoglicemia adenocancerului din ciroză, tulburările psihice din insuficiența cardiacă și respiratorie. Uneori, întreaga simptomatologie clinică din cursul encefalopatiei portale este atribuită colapsului și anoxiei țesu-

tului nervos, cauzată de hemoragia digestivă. De asemenea, o hemoragie subdurală sau subarahnoidiană poate explica simptomatologia clinică a ciroticului cu discrazie sanguină.

Encefalopatiile din cursul etilismului cronic pun aceleași probleme dificile de diagnosticat. „Delirium tremens“, cu agitația, halucinația, febra și transpirațiile sale, are o manifestare, totuși, diferită de aceea a comei hepatice.

Sindromul Korsakoff cu ascită se poate deosebi de sindromul neuropsihic al ciroticilor.

Spre deosebire de acesta, encefalopatia lui Gayet-Wernicke nu prezintă totdeauna un tablou caracteristic; tulburările oculomotorii cu diplopie impun diagnosticul, atunci când sînt însoțite de o vindecare spectaculară prin doze mari de vitamină B₁. Adesea și aici se întâlnește o stare de torpoare.

Simptomatologia clinică a encefalopatiei portale este polymorfă și nespecifică suferinței ficatului. Ea poate fi întâlnită și în cazul altor intoxicații endogene, dar explorarea complexă a ficatului și utilizarea bateriei de teste funcționale, în mod dinamic, vine în sprijinul contextului clinic.

De menționat remarcă unor autori (245) că, atunci cînd se discută relația dintre creier și ficat, trebuie avut în vedere complexitatea funcțională a ficatului în opoziție cu simplitatea sa morfologică, relativă, spre deosebire de creier, la care, deși există o varietate enormă de celule și interconexiuni, procesele metabolice sînt relativ elementare. De aici ar reieși, poate, dificultatea identificării factorilor patogeni specifici sindromului encefalopatiei porto-cave și variabilitatea și nespecificitatea manifestărilor neuropsihice și electroencefalografice pe care le putem întîlni în oricare intoxicație endogenă de origine hepatică, pancreatică sau renală.

* * *

ENCEFALOPATIA PORTO-CAVĂ CHIRURGICALĂ, denumită și encefaloză (258), este întâlnită într-o proporție variabilă. Quinton și Banons (258) o întîlnesc într-o proporție de 19,42%, iar Sheila Sherlock în 20%. Diferențele procentuale depind de vîrsta bolnavilor, starea anterioară a parenchimului hepatic și tipul de anastomoză efectuat. Vorhms a ară-

tat că, după 60 ani, 84% din cei operați prezentau o encefaloză porto-cavă.

Tabloul clinic prezintă simptomatologia cunoscută, mergînd de la obnubilație la comă. Nu lipsesc tulburările de comportament, de vigilență, confuzia mintală, tulburările neurologice: *flapping tremor*, rigiditatea în țevă de plumb și roată dințată, modificări ale reflexelor și uneori crizele epileptiforme. Simptomatologia variază în timp și poate fi reversibilă adesea.

Mecanismul ei de producere nu este bine cunoscut; totuși se poate face deosebirea între encefalopatia porto-cavă chirurgicală de coma hepatică adevărată, din cursul insuficienței hepatice, și falsele come prin dezordini hidroelectrolitice, deși mecanismele lor la un moment dat se intrică.

Manifestările psihice și neurologice sînt expresia afectării cerebrale, fără a exista un mecanism specific. Creierul este sensibil la unele substanțe azotate, care nu traversează ficatul, la dezordinile metabolismului glucidic și la perturbările hidroelectrolitice cauzate adesea de un tratament cu diuretice sau paracenteze, diarei, narcotice, infecții, hemoragii și anoxii. Creierul hepaticului poate fi sediul unor tulburări mintale preexistente.

Gravitatea encefalozelor post-anastomoze variază. M. Dermott, la 18% encefaloze, constată 8% forme grave, iar Rousselot, (cit. de 258) la 21% encefaloze, constată numai 3% forme grave. Aceste variații procentuale se datoresc faptului că unii autori iau în seamă tulburările psihice incipiente, folosind testele psihometrice, în timp ce alții se referă numai la cele grave. De asemenea, autorii nu fac totdeauna deosebiri între subiecții care nu au prezentat decît un scurt episod de encefaloză, de subiecții care prezintă o stare cronică și ignorează terenul pe care evoluează tulburările psihice.

Anastomoza porto-cavă poate agrava imediat funcțiile ficatului (258). Se cunosc insuficiențele hepatice acute postoperatorii cu evoluție mortală, într-o proporție de 1—15% din cazuri (258), determinate de insuficiența circulatorie acută creată de șunt. La aceasta se mai asociază adesea decompensarea vasculară, reprezentată prin ascita care se instalează după intervenție.

Mai târziu se instalează insuficiența hepatică, pe care Walker și Warren o întâlnesc la 75% din subiecții operați. Dacă hemoragia digestivă și insuficiența hepatică sînt cele două mecanisme frecvente de moarte ale ciroticului, anastomoza chirurgicală prevenind hemoragia digestivă va agrava insuficiența hepatică, lucru demonstrat experimental prin studii de hemodinamică.

La animal, șuntul porto-cav coboară cu 50% debitele hepatice și favorizează o leziune celulară. Basu și col. (cit. de 258), studiind modificările hemodinamice provocate de crearea șuntului porto-cav, constată că debitul hepatic coboară în medie cu 25%. Se pare, după ei, că ar exista o relație între encefalopatia porto-cavă și coborîrea cu 50% a debitului hepatic și a consumului de oxigen. Fauver (cit. de 258) afirmă că șuntajul porto-cav pare să fie mai resimțit de subiecții cu debit hepatic superior la 800 ml/mn. înainte de intervenție, decît la cei a căror debit era inferior acestei cifre.

Așadar, manifestările de encefaloză trebuie considerate în majoritatea cazurilor ca mărturie a insuficienței hepatice, observîndu-se o relație între frecvența insuficienței hepatice și aceea a encefalozei.

Quinton, corelînd frecvența insuficienței hepatice și a encefalopatiei la subiecții operați cu anastomoză porto-cavă, a constatat următoarele situații :

a) la ciroticii cu hemoragie digestivă care au prezentat în momentul intervenției o insuficiență hepatică clinică și biologică, encefalopatia a survenit într-o proporție de 60% din cazuri ;

b) la ciroticii care au prezentat o hemoragie digestivă, dar nu au avut o insuficiență hepatică în timpul intervenției, encefalopatia nu a survenit decît în 20% din cazuri ;

c) la subiecții care au avut o anastomoză profilactică, fără a prezenta vreo hemoragie digestivă sau insuficiență hepatică, encefalopatia a fost întâlnită în 30% din cazuri, fapt care ar pleda împotriva anastomozelor profilactice.

2. Aspecte bioelectrice

Electroencefalografia este metoda care înregistrează modificările activității electrice a neuronilor cerebrali și furni-

zează date importante pentru răsunetul cerebral ce-l au unele boli viscerale.

Studiul electroencefalografic s-a dovedit a fi de mare folos în depistarea și prognosticul complicațiilor neuropsihice ale bolilor de ficat, în special în episoadele encefalopatice ale ciroticilor.

Sherlock (286) a întâlnit deseori alterații electroencefalografice care preced semnele clinice ale encefalopatiei hepatice.

De obicei, însă, electroencefalograma se menține normală în ciroza hepatică compensată, adică acolo unde nu există tulburări neuropsihice dominante.

În unele ciroze se pot găsi trasee plate, răririi ale ritmului de fond cu salve de unde lente supravoltate. În formele de ciroze etilice, aceste unde au fost puse pe seama intoxicației cu alcool (95). În hepatitele acute, neregularitățile traseului se asociază creșterii azotului amoniacal în lichidul cefalorahidian (95).

În cirozele hepatice grave, în stadiul de encefalopatie portală, s-a constatat că fenomenele electroencefalografice sînt regresive, odată cu fenomenele neuropsihice și normalizarea metabolismului azotat, la ieșirea bolnavului din comă.

Kreindler și col. (87) au întâlnit în encefalopatia hepatoportală de obicei trasee plate cu mici neregularități de ritm, iar hiperpneea nu modifică traseul de fond, în timp ce apneea prelungită determină uneori unde teta în salve. Sub acțiunea sărurilor de amoniu apar unde lente asemănătoare celor din comă. Traseele electroencefalografice în perioada de compensare sau de remisiune totală a tulburărilor clinice au caractere normale, cu unde alfa bine reprezentate. În această situație, clorura de amoniu administrată bolnavilor nu produce anomalii ale traseelor de fond (87).

Leob (cit. de 87) nu a constatat în cercetările sale relații constante între gradul comei hepatice și modificările de activitate electroencefalografică; pe lângă unde lente, el găsește și accidente de tip epileptic.

După alți autori (56), (92), (94), (241), (286), ar exista un paralelism interesant între perturbarea electroencefalografică și alterarea stării de conștiință. Se crede că un prim semn electric care ar preceda instalarea tulburărilor psihice (dezorientare, incoerență etc.) ar fi rărirea ritmului de fond. Apa-

riția undelor teta ar prevesti apariția episodului comatos, care se poate instala în orele sau zilele următoare. Apariția undelor delta localizate sau difuze ar indica începutul comei. Cu cât ritmul delta este mai frecvent și undele se răresc și tind să-și piardă ritmicitatea, cu atât coma devine mai profundă.

Apariția undelor trifazice ar coincide cu sindromul confuzional. Originea acestor unde se admite a fi subcorticală, profundă. Cloche (92), ca și Bickford (55), le consideră ca patognomonice pentru comele hepatice. Aceeași semnificație se acordă acestor unde de către Foley și Adams (136) și Benhamou și col. (42), când ele se însoțesc de o amoniemie ridicată. Tsukiyama și col. (cit. de 87) confirmă experimental corelațiile dintre activitatea bioelectrică și factorii biochimici după rezecția unei părți din ficat. Astfel se constată că pe măsură ce concentrația amoniacului seric crește, traseele electroencefalografice prezintă modificări tot mai asemănătoare cu cele din coma prin insuficiența hepatică.

Deși apariția undelor trifazice este frecventă la bolnavii cu valori crescute ale amoniacului sanguin, cu toate acestea nu ar exista o relație constantă între creșterea și scăderea amoniemiei și apariția sau dispariția lor.

După Poser (cit. de 87), se pare că nu există o relație directă între tulburările de conștiință, prezența alterațiilor trifazice și tulburările metabolice hepatice. El menționează că aceleași semne EEG din coma hepatică se întâlnesc și în afecțiuni cardiace sau endocrine cu hiperamoniemie.

Păunescu—Podeanu și col. (246), urmărind modificările electroencefalografice la 20 cirofici compensați și decompensați, obțin trasee variate cu unde hipovoltate, teta și delta; ei constată o oarecare relație între intensitatea alterațiilor de pe trasee și tulburările neuropsihice; de asemenea, se înregistrează o relație oarecare între modificările EEG și gravitatea cirozei. Totodată, autorii semnalează și un număr de cazuri în care au înregistrat modificări EEG fără a fi prezentat tulburări neuropsihice manifeste; este vorba de așa-zisa „toleranță cerebrală” a unor persoane, care este insuficient explicată.

Electroencefalograma are o valoare diagnostică, deoarece în formele de insuficiență hepatică gravă, deși se poate pro-

duce o remisie clinică temporară, EEG rămâne alterată în continuare, fapt care coincide cu sfârșitul fatal al bolnavului. În aceste cazuri, după autorii menționați mai sus (246), EEG are o valoare indicatoare de prognostic, superioară datelor clinice și biologice. Așadar, ea ar merita să figureze printre mijloacele moderne destinate studiului aprofundat al ciroticului, furnizând date utile atât pentru diagnosticul de profunzime, cât și pentru prognosticul cirozei.

Iancu și col. (175), studiind modificările EEG la copiii cu afecțiuni cardio-vasculare congenitale, conchid că biopotentialii cerebrali nu au caracter de specificitate, nu pot preciza tulburările de hematoză care generează hipoxia, dar indică gradul suferinței cerebrale și eficiența tratamentului prescris.

Stahl și col. (296) — efectuând un studiu electroencefalografic în cursul hiperamoniemiei provocate prin ingestia sărurilor de amoniu la cirotici și la normali — clasifică perturbările de electrogeneză cerebrală în 6 categorii.

Categoria O, cu activitate electrică normală. Categoria întâi, în care predomină activitatea electrică tip alfa, cu modulații neregulate prin prezența undelor teta când supravoltate, când izolate. Categoria a 2-a, în care apar unde teta în bufee de durată variabilă, câte o dată întretăiate de unde lente delta sporadice. Categoria a 3-a, cu rărirea extremă a ritmului alfa, activitatea electrică fiind constituită printr-o disritmie teta generalizată, la care se adaugă bufee de unde lente delta monomorfe și polimorfe. Categoria a 4-a, disritmie lentă, generalizată, teta și delta supraîncărcate cu bufee de unde delta monomorfe de 1— c/s, cu predominanță anterioară. Categoria a 5-a, cu activitate electrică de tip delta, monomorfe supravoltate.

Bolnavii cirotici studiați de ei au fost împărțiți în 3 grupe, după manifestările electrice pe care le-au prezentat în raport cu cifrele amoniemiei arteriale și venoase. Astfel, un număr de bolnavi care au prezentat o creștere numai a amoniemiei arteriale, au avut trasee EEG normale; un număr de cirotici, cu creșteri ale amoniemiei arteriale și venoase, au prezentat, pe lângă o scădere a ritmurilor fiziologice, și benzi de unde teta și delta și, chiar, unde de tip trifazic; în al 3-lea grup, deși bolnavii au prezentat cifre crescute ale amoniemiei, traseele EEG au fost de aspect normal; în aceste cazuri, autorii

cred că, pe lângă amoniemie, ar mai participa și alți factori în determinarea traseului electroencefalografic, ca anemia, modificări ale pH-ului și hipokaliemia.

Cercetări electroencefalografice au fost făcute și în cursul amoniemiei provocate prin ingestia de proteine (72). De această dată, amoniemia venoasă a ciroticilor a fost inferioară celei provocate cu săruri de amoniu, iar modificările EEG au fost întâlnite cu o frecvență mai mică; administrarea de sulfamide aceluiași bolnavi, cărora li s-a administrat carne, a făcut ca hiperamoniemia venoasă să nu determine tulburări EEG.

Modificările EEG după ingestia de proteine pot dura până la 12 ore. De aici, rezultă că amoniacul produce la nivelul centrilor nervoși perturbări profunde și durabile, care ar putea, după ideea lui Bessman, să fie de natură metabolică.

Modificări electroencefalografice au fost găsite și în cursul hiperbilirubinemiei prematurilor, fiind explicate printr-o impregnare a nucleilor cenușii de la baza creierului cu pigmenți biliari, care, luând locul cytocromoxidazei, determină o anoxie tisulară (95), (155). În aceste cazuri, anomaliile electroencefalografice au fost minore, reprezentate prin unde ascuțite și teta. Absența unui paralelism între cantitatea de bilirubină și alterațiile electroencefalografice poate fi explicată, după Haka și col. (155), prin 2 factori: electrogeneza cerebrală la prematuri este limitată; atingerea encefalică este localizată cu predilecție la nivelul sistemului extrapiramidal, regiune care nu prezintă manifestări electroencefalografice.

Cloche (93), într-un studiu electroencefalografic al sindromului encefalopatiei din ciroze, conchide că anomaliile electrice întâlnite, deși nu sînt specifice afecțiunii, sînt totuși destul de caracteristice pentru a confirma diagnosticul de encefalopatie hepatică. El constată un raport net între gradul de alterație al unui traseu și gravitatea encefalopatiei. Încetinirea ritmului și aspectul tipic se accentuează pe măsură ce coma se agravează.

În stadiul I al evoluției, apare activitatea electrică de tip teta; în stadiul de precomă, domină ritmul delta monomorf și undele trifazice, care se intensifică odată cu aprofundarea comei.

Referitor la corelațiile electrobiologice, Cloche (94) nu găsește raporturi evidente între modificările electrice și alterarea probelor funcționale hepatice, dezechilibrul hidroelectrolitic, hiponatremie sau hipokaliemie. Ca și Sherlock (286), el constată o corelație în ansamblu între hiperamoniemiile cele mai mari și traseele cele mai alterate.

Într-un studiu experimental, în legătură cu influența factorilor hormonal și metabolici asupra activității electrice a creierului, Jacques Fauvre (127) conchide că și aceștia ar influența într-o măsură oarecare electrogeneza cerebrală.

După unii autori (95), tulburările de electrogeneză ar depinde, în esență, de felul cum o serie de factori chimici acționează asupra metabolismului glucozei, la nivelul celulei nervoase. Schematic, după aceștia, perturbarea metabolismului glucozei, la nivelul celulei nervoase din creier, ar fi prezentată prin trei mecanisme :

a) tulburări prin carență de element celular, glucoză, sau de element necesar la degradarea sa, oxigen ;

b) tulburări prin inhibiția sistemului enzimatic care asigură catabolismul glucozei : inhibiție tranzitorie provocată de un dezechilibru ionic sau acido-bazic, sau de origine toxică, prin acumularea de amoniac ; distrugerea sistemului enzimatic, așa cum se observă în hiperbilirubinemia indirectă din icterul nuclear ;

c) tulburări ale schimburilor celulare și extracelulare legate de un edem interstițial sau de o supraîncărcare hidrică.

Deoarece în determinarea dezordinilor metabolice din cursul insuficienței hepatice intervin mai mulți factori simultani, aceasta face ca interpretarea anomaliilor EEG ale acestor bolnavi să fie dificilă.

Dacă în encefalopatia portală există modificări care se accentuează cu agravarea bolii, nu toți autorii sînt de acord asupra unui paralelism între cifrele amoniemiei și gradul de alterare electroencefalografică și neuropsihică a acestor bolnavi (224), (241), (267), (286), (296).

Rohmer și Kurtz (267) — studiind rolul amoniemiei în geneza perturbărilor electroencefalografice și tulburările neuropsihice din cursul afecțiunilor hepatice și, în special, din coma hepatică — se sprijină pe urmărirea dinamică a acestor modificări prin metoda hiperamoniemiei provocate la cirofici, a lui Stahl, și pe experiențele de supraîncărcare proteidică. Con-

cordanța rezultatelor experiențelor hiperamoniemiei provocate cu observațiile făcute, în cursul comelor hepatice, permit să se atribuie hiperamoniemiei un rol important în geneza perturbărilor EEG și în realizarea manifestărilor neuropsihice la cirofici.

Pisani (253), într-un studiu electroencefalografic pe 40 ciroze hepatice de origine alcoolică, la examene repetate, a constatat, în general, o corelație bună între intensitatea semnelor clinice și importanța anomaliilor EEG. La cei în comă profundă, a constatat un ritm delta difuz și un ritm lent trifazic în câteva stări precomatoase.

Fluctuațiile semnelor clinice, care caracterizează encefalopatia portală, au fost însoțite de modificarea paralelă a traseelor. Acest lucru dovedește rolul pe care îl au traseele EEG seriate pentru prognosticul afecțiunii hepatice.

În ceea ce privește localizarea și aspectul modificărilor bioelectrice în hepatopatiile cronice, ele au un caracter difuz, sînt bilaterale și sincrone, cu o ușoară predominanță într-un emisfer. Aceste fapte sugerează ideea că, la baza modificărilor bioelectrice cerebrale din cursul hepatopatiilor cronice, ar exista o tulburare metabolică. Ritmul trifazic care apare în comele hepatice este bilateral și simetric (43).

Frecvența modificărilor EEG crește cu evoluția clinică a bolii, fiind întâlnite în 87% din cazurile grave. Ele sînt mai accentuate la copiii cu hepatită cronică decît la adulți, deoarece la aceștia ficatul și creierul au o capacitate funcțională de rezervă mai scăzută decît la adulți (362).

Studiile de neurochimie și neurofiziologie au arătat în ultima vreme că activitatea electrică a creierului ar depinde, în ansamblul ei, de mai mulți factori, pe care-i putem împărți în două grupe. Factorii din grupul I ar influența activitatea electrică a creierului în mod hotărîtor, iar factorii din grupul II ar orienta activitatea factorilor hotărîtori.

Factorii din grupul I se grupează în 4 sisteme, care acționează în menținerea homeostaziei. Elementele fiecărui sistem determină variații bioelectrice opuse în sistemul respectiv. Astfel, în sistemul I intră ionul de amoniu și glutamatul.

Ionul de amoniu determină o activitate electrică lentă, de amplitudine joasă, de genul ritmului alfa hipovoltat, uneori avînd aspect neregulat sau ritmuri rapide diseminate. El de-

primă excitabilitatea cortexului, talamusului și a rețelei reticulate mezencefalice care mai păstrează încă proprietatea de a răspunde prin unde de foarte joasă frecvență.

Ionul glutamat acționează opus ionului de amoniu, protejînd creierul contra acestuia din urmă. Rezultă că indicațiile glutamatului de sodiu în comele hepatice sînt justificate prin efectul terapeutic de reorganizare a activității bioelectrice și de înlăturare a tulburărilor neuropsihice.

În sistemul II intră ionii de potasiu și de sodiu. Ionul de potasiu are o activitate electrică joasă și rapidă; stările de hipokaliemie la cirotici, după diureze mari provocate prin salidiuretice, explică scăderea excitabilității corticale și hipotalamice cu apariția somnolenței și stării comatoase.

Ionul de sodiu cu activitate bioelectrică opusă potasiului dă naștere unor unde lente. Apar mai evidente în retențiile hidrosaline ale cirozelor venoase decompensate.

Din sistemul III fac parte adenzinotriofosfatul, glucoza, acidul piruvic, metionina, vitaminele din grupul B și ionii de magneziu și de calciu, substanțe ce intervin în metabolismul cerebral. Ca și glutamatul, ele mențin și reorganizează activitatea electrică a creierului prin participarea celulei nervoase la sinteza acetilcolinei combinate.

În sistemul IV intră acetilcolina liberă și acetilcolinesteraza, ce par a fi substanțe care participă direct la procesul de electrogeneză cerebrală.

Elementele sistemului I și II alcătuiesc mediul care influențează diferit raportul acetilcolinei și acetilcolinesterazei. Astfel, ionul de potasiu liberează acetilcolina din forma sa combinată, favorizează acidoza și împiedică acțiunea acetilcolinesterazei, cu producerea unei hiperexcitabilități corticale și talamice, ce fac să apară unde rapide.

Sodiul extracelular creează o alcaloză sodică, care favorizează acțiunea acetilcolinesterazei, cu apariția undelor electrice înalte și lente. La fel acționează și ionul de amoniu asupra sistemului acetilcolină—acetilcolinesterază, favorizînd acțiunea acesteia din urmă, cu producerea de unde lente și înalte de genul undelor teta și delta.

Factorii biochimici din grupul II ar participa la activitatea electrică cerebrală prin influențarea factorilor din grupul I.

Dintre aceștia, un rol deosebit îl au oxigenul, anhidrida carbonică, pH și mediatorii chimici.

3. Aspecte morfopatologice

Atît starea de insuficiență hepatică, cît și hipertensiunea portală produc alterații funcționale și anatomice ale neuronilor, fie prin intoxicație cronică, carență de metaboliți și enzime, fie prin anoxie cerebrală.

În hepatita virală, în care creierul macroscopic nu prezintă leziuni specifice, Lucke și Mallory (199) au descris leziuni degenerative ale neuronilor scoarței și nucleilor cenușii, cu reacție glială discretă la acest nivel. O infiltrație limfocitară perivasculară s-a constatat în meninge.

Și în ciroze se întîlnesc, de asemenea, leziuni microscopice. Adams și Foley (4), Brown (cit. de 103), Worms (cit. de 224) au constatat o proliferare și o hipertrofie a astrocitelor, ajungînd la celulele Alzheimer. Aceste modificări interesează cortexul, nucleii cenușii centrali, nucleii punții, nucleul dințat. După Brown, demielinizarea difuză sau perivasculară este prezentă în 85% din cazuri. Încercările de a identifica cauzele care produc tumefierea astrocitelor nu au reușit să elucideze problema, dar au făcut cunoscute unele tulburări metabolice care afectează sistemul nervos în suferințele severe ale ficatului.

Adams și col. (4) au constatat în cazul encefalopatiei portale cronice și ireversibile după șunt, alterații degenerative difuze ale neuronilor din păturiile profunde ale creierului, o hiperplazie a astrocitelor protoplasmatică și o demielinizare a substanței albe subcorticale.

Worms (360) constată în ciroza alcoolică leziuni ale creierului mic, mai ales în vermis, unde stratul granular este efectiv atins în peste 50% din cazuri, remarcînd o glie monstruoasă, celulele Alzheimer asociate necrozei spongioase.

Lapham (188), studiind astrocitele anormale printr-o metodă histochemică, pune în evidență o umflare a nucleilor și o creștere a numărului lor. Aceste modificări par a fi consecința unor fenomene reacționale ale neuronilor la factorii toxici.

Aceste leziuni se deosebesc de cele din encefalopatia Gyet-Wernicke prin localizare și absența generală a capilarozei hemoragice.

Studiul histologic întreprins de Moretti (224), la cei decedați prin comă hepatică, a pus în evidență o serie de aspecte: edemație cu atrofie și cromatoliză, reacție glială a stratului lui Purchinje și o spongioză a substanței albe. La nivelul creierului s-a constatat în unele zone o rarefacție a neuronilor, o reacție glială difuză cu prezența celulelor Alzheimer, supraîncărcarea astrocitelor cu granulații pigmentare brune. Substanța albă prezintă, în afară de foarte numeroși corpi amilacei, focare de spongioză și demielinizare perivasculară.

Nici una din modificările anatomo-patologice găsite în diverse țesuturi nu pare a fi condiționată de coma hepatică însăși, în afara celor descrise în creier.

Maros și col. (209) au studiat corelația hipotalamo-hipofizară și hepatică. Experiențele pe cîini au arătat că leziunile de la nivelul hipotalamusului și hipofizei au repercusiuni asupra ficatului, determinînd la 6—7 luni leziuni de ciroză incipientă cu alterarea probelor funcționale hepatice, hiposerinemie cu creșterea gamaglobulinelor. Leziunile histologice constatate au fost degenerative și necrotice.

Vaisler, Dancășiu și Nicolaescu (321), provocînd un stress electric pe aria striată la nivelul globului pallidum și nucleului caudat la șobolani, au constatat modificări în mobilizarea glicogenului hepatic și modificări citologice la nivelul hipofizei. Deci, hipofiza este interesată secundar în leziunile arătate, în sensul unei hiperfuncții; se crede că în aceste tulburări ar fi implicată, după unii autori, o cale vegetativă directă (scăderea tonusului simpatic) și o cale neuro-hormonală prin intermediul hipofizei.

Unii autori (147) consideră că tulburările de circulație — reprezentate prin edemul substanței albe, tumefacția acută a oligodendroglii, edemul leptomeningeal și modificările degenerative difuze ale celulelor nervoase și ale nevroglii — alcătuiesc tabloul caracteristic dar nespecific pentru suferința encefalului, în cursul insuficiențelor hepatice.

Modificările histologice constatate s-ar datora (147), în afara mecanismului toxic, și suferinței barierei hemato-encefalice concretizată în leziunile peretelui vascular și ale prelungirilor nevroglice vasculare.

Într-un studiu anatomo-patologic efectuat pe un număr de 14 cirofici hepatici, decedați în clinica II-a medicală din Iași

Tabel V

Modificările histologice ale creierului la cirotici.

1	2	3	4
Modificări distrofice neuronale	Modificări ale nevroglii	Spațiile perivasculare	Demielinizare
— Diferențe de volum — Diferențe de formă — Tigroliză — Vacuolizări protoplasmice — Încărcări cu pigment negru sau galben	— Celulele Alzheimer (astrocite amebeoide) — Citoliză glială — Îngroșări clasmato-dendritice — Topire a prelungirilor nevroglice	— Edem și hemoragii perivasculare — Capilare cu pereții îngroșați, hialinizați — Tromboze intravasculare inconstante	— Difuză și discretă

(207), am cercetat aspectele macroscopice și histopatologice din diferite regiuni ale creierului.

La examenul macroscopic s-a constatat, în două cazuri, o ușoară reducere de volum, afectând ansamblul ambelor emisfere cerebrale. În mod constant, pe secțiunile macroscopice s-a observat o ștergere a structurii formațiunilor cenușii de la bază, nucleul caudat și lenticular, nucleii protuberanței și nucleul dințat cerebelos. Scoarța cerebrală apare în unele cazuri cu limite estompate, uneori subțiată. Într-un caz, s-a găsit o zonă hemoragică subcorticală occipitală dreaptă, cu un diametru de 1 cm. Într-un alt caz, s-a identificat o cavitate chistică în emisferul cerebelos, interesând parțial nucleul dințat, cu proces de organizare glială în jur.

Studiul histologic efectuat pe fragmente din diverse porțiuni ale encefalului a pus în evidență diverse aspecte.

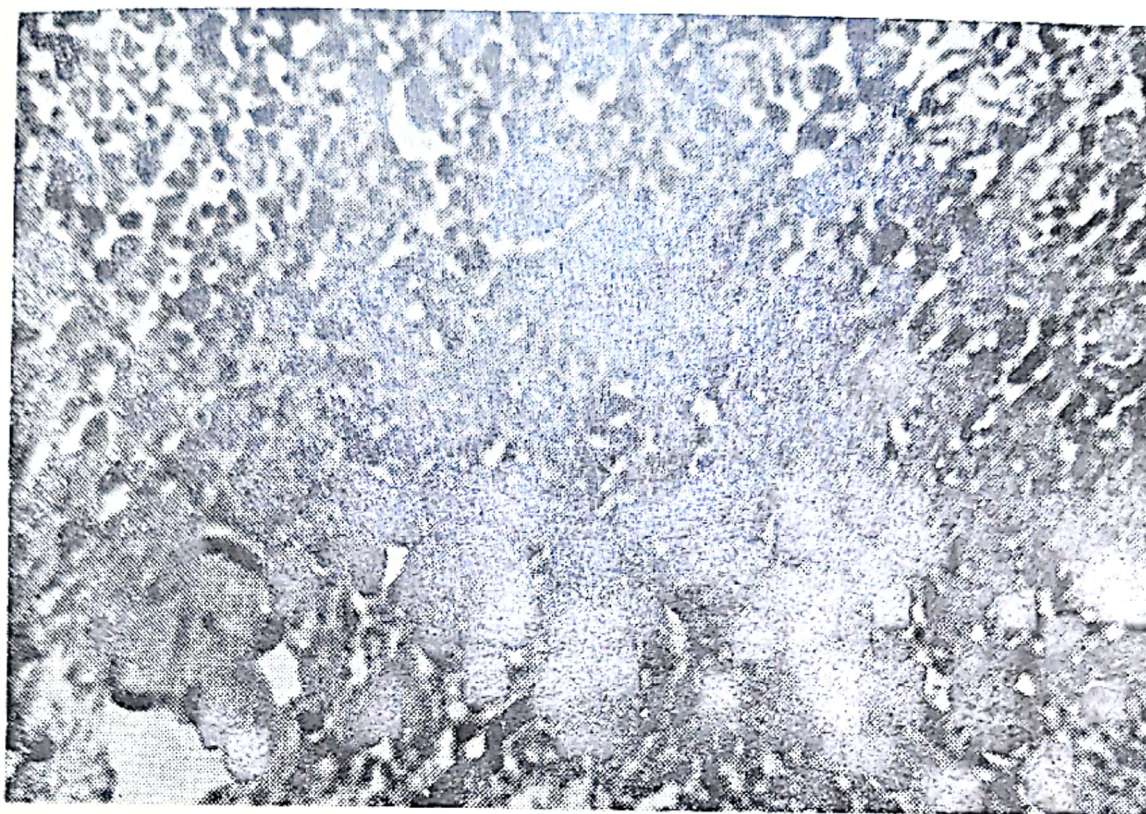


Fig. 30 — Modificări histologice neuronale cu diferențe de volum.

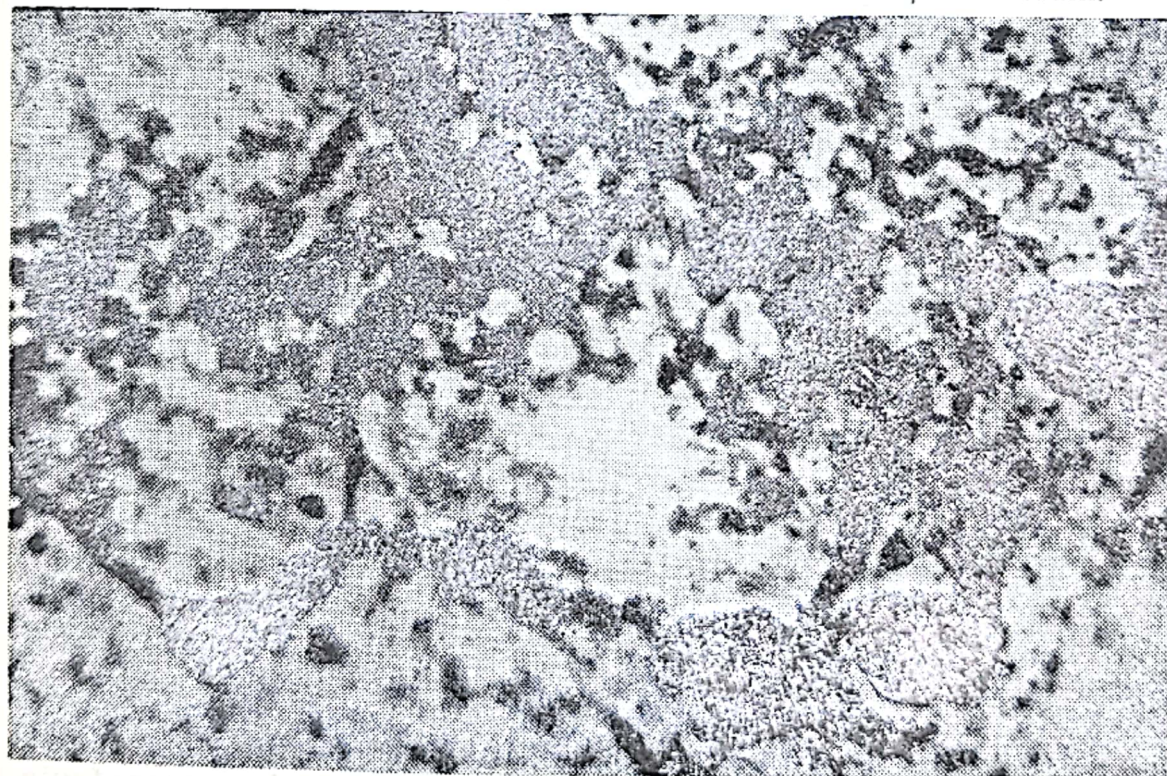


Fig. 31 — Diferențe de formă.



Fig. 32 — Tigroliză.

1. *MODIFICĂRI DISTROFICE NEURONALE*, de diverse grade, interesînd, în toate cazurile, stratul mijlociu și profund al scoarței, nucleii lenticular și caudat, protuberanța și nucleul dințat al cerebelului ;

a) diferențe de volum, cu prezența de forme atrofice, ratatinate, rotunjite sau alungite, cu nucleu picnotic și neuroni hipertrofici, în general, în număr mai redus, unii, cu forme neregulate, cu axoni îngroșați, uneori ondulați, (fig. 30).

b) diferențe de formă, modificări variate de la forme rotunjite pînă la forme neregulate, chiar monstruoase, (fig. 31).

Intracelular, se observă frecvent tigroliză parțială sau integrală, cu clarificarea citoplasmei, vacuolizări, aspect spumos, uneori încărcate cu pigment negru sau galben, altele omogenizarea citoplasmei pînă la un aspect hialin (fig. 32).

Nucleii, în unele părți, picnotici ; în alte locuri sînt veziculoși, balonizați, cu cromatină grunjoasă sau clarificați, pe alocuri în carioliză.

2. *PROLIFERAREA GLIALĂ* interesează glia astrocitară și fibrilară cu frecvente aspecte de satelitoză și neuronofagie,

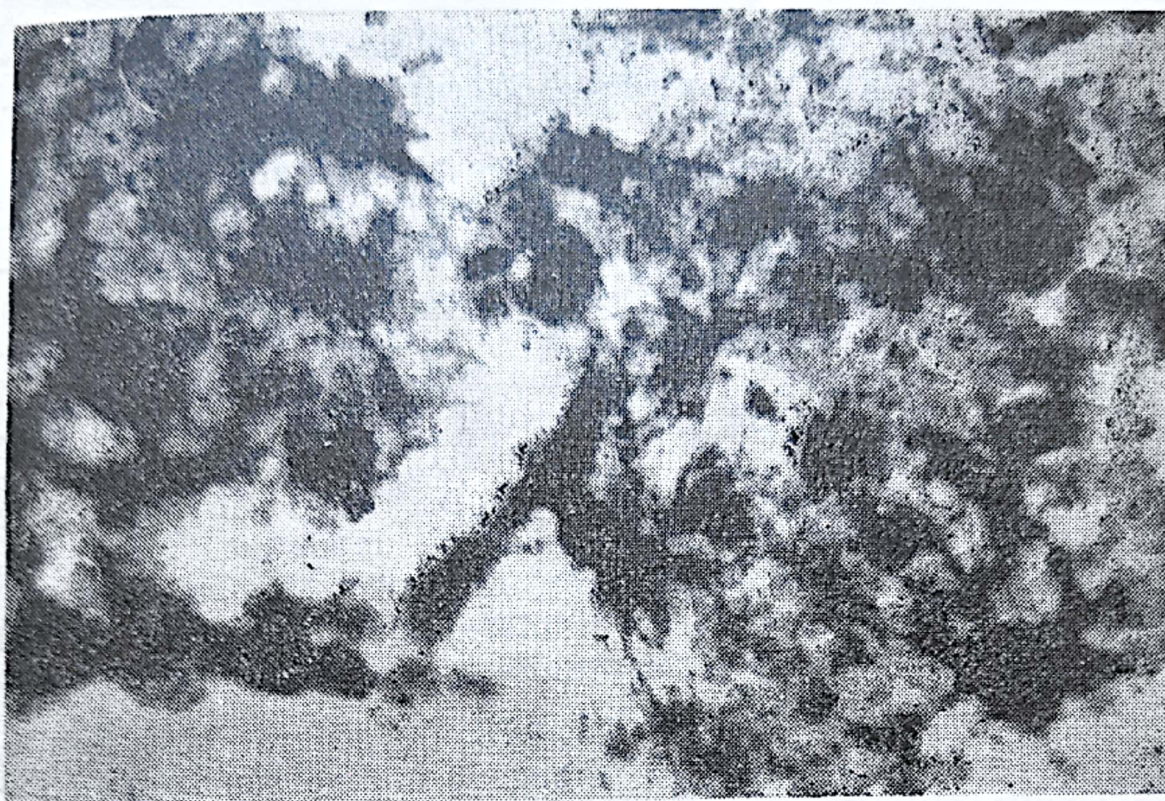


Fig. 33 — Celule Alzheimer.

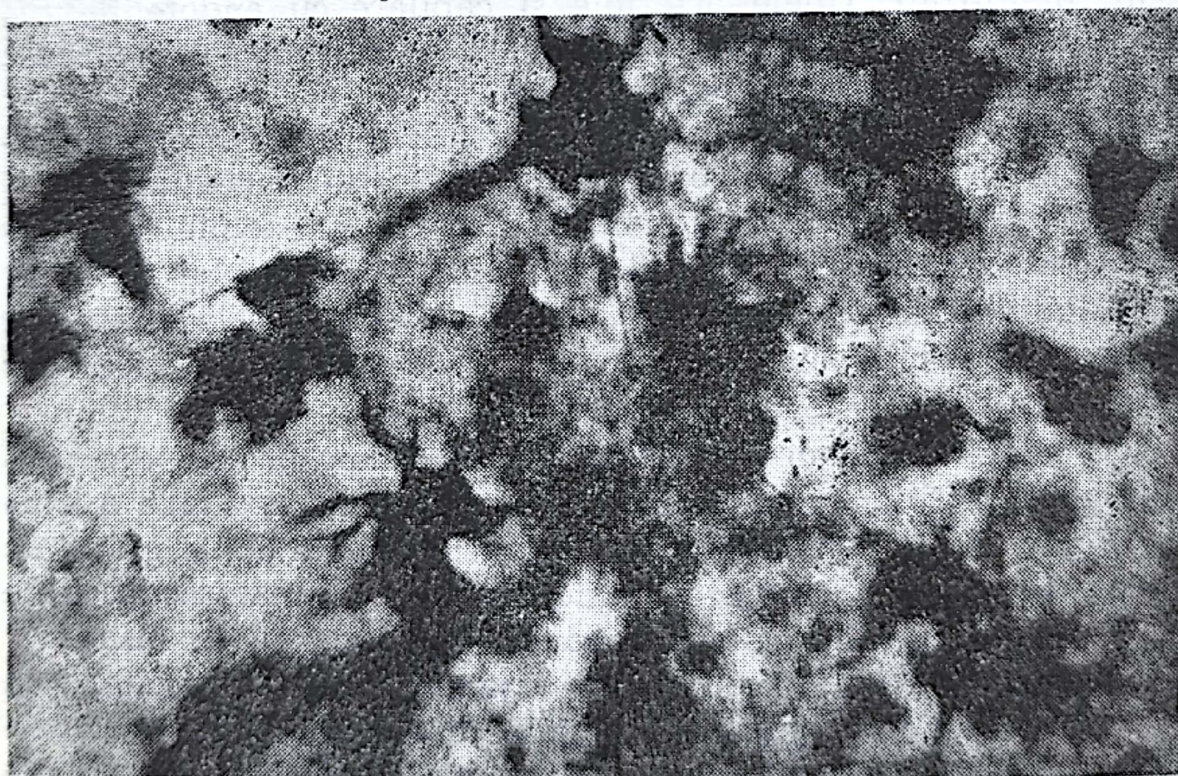


Fig. 34 — Citoliză glială.

cu prezența de elemente ameboide (celule Alzheimer) unele încărcate cu pigment, vacuole de grăsimi sau produse de dezintegrare (fig. 33).

În impregnările pentru nevroglie se constată prezența de forme hipertrofice, unele gliocite cu prelungiri, avînd îngroșări clasmotodendridice. Pe alocuri, topire a prelungirilor nevroglice și citoliză glială (fig. 34).

Modificările neuronale și ale componentei gliale semnalate diferă de la caz la caz. În majoritatea cazurilor, cele mai frecvente s-au constatat în trunchiul cerebral și nucleul dințat, apoi în nucleul lenticular și caudat, iar în scoartă, în general mai puțin marcate, adeseori parcelare. În segmentele atinse mai grav se pot găsi adevărate depopulări neuronale.

În substanța albă se remarcă un aspect spongios, variabil de la caz la caz, uneori, cu formare de lacune mari, vizibil macroscopic sub aspectul de porozitate a substanței.

3. SPAȚIILE PERIVASCULARE în general sînt lărgite, conțin lichid de edem, mase omogene hialine sau hematii extravazate prin diapedeză. Pereții vaselor, pe alocuri, îngroșați, hialinizați. Unele arteriole și capilare cu endoteliile tumefiate sau proliferate intravascular. Inconstant, se întîlnesc tromboze și hemoragii perivasculare.

Demielinizarea este în general discretă și difuză. S-au întîlnit în mod constant corpi amilacei și alte formațiuni.

Trombozele, hemoragiile intravasculare și edemul substanței albe se datoresc tulburărilor circulatorii cerebrale.

Modificările degenerative ale neuronilor și nevrogliei sînt frecvent întîlnite în coma hepatică, fiind caracteristice, dar nu specifice ei.

O semnificație deosebită par să aibă modificările din partea gliei, modificări ameboidale ale astrocitelor, pe care Adams și Foley (5) le consideră caracteristice pentru bolile grave de ficat. În cazurile studiate de noi, au predominat modificările neuronale, în timp ce modificările gliale par a le însoți.

Erbolöh (cit. de 174) găsește modificări ale astrocitelor și în come de altă natură, uremică, diabetică, anoxică etc.

Proliferarea și hipertrofia astrocitelor duce la formarea celulelor de tip Alzheimer (67), (360). Aceste modificări au fost

constatate de autori atît în cortex, cît și în nucleii gri centrali, nucleii punții și nucleul dințat.

Celulele Alzheimer constatate frecvent în asocieră cu edemul cerebral (147) și necroza spongioasă a substanței albe (360) sînt o reacție continuă în cirozele alcoolice, dar și în alte afecțiuni ale ficatului. Studiul histochimic al astrocitelor anormale (177) a pus în evidență o serie de modificări ce constau în umflarea nucleilor și creșterea numărului lor, granulații pigmentare brune (224) sau vacuolizări, aceste modificări fiind fenomene reacționale la perturbările biochimice din cursul stărilor comatoase.

Losowsky (179), examinînd pacienții muribunzi după prelungirea encefalopatiei hepatice, a constatat umflarea și creșterea în număr a protoplasmei astrocitelor în diverse părți ale creierului și, în cazurile severe, degenerarea celulelor nervoase din nucleii bazali și cortexul cerebral. Unele modificări oferă relații asupra severității și duratei encefalopatiei și, deși nu-s specifice, sînt foarte caracteristice pentru evoluția suferinței hepatice.

Demielinizarea este menționată de unii autori (224), (332) într-un procent de 85% din cazuri, fiind un proces degenerativ al păturilor profunde din creier, rezultat după șuntajul porto-cav din cursul cirozelor.

Majoritatea autorilor cred că modificările neuronale și gliale nu sînt specifice (67), (147), (177), (359), dar prezența celulelor Alzheimer pare a fi caracteristică encefalopatiei porto-cave.

TRATAMENTUL ENCEFALOPATIEI PORTALE

Encefalopatia portală — manifestată clinic prin episoade precomatoase, reversibile, la cirozicii decompensați biochimic și vascular, determinate, de obicei de intoxicația amoniacală a celulei nervoase sau de perturbații volemice și hidroelectrolitice — este mai frecvent întâlnită în ultima vreme, fiind dependentă de îmbogățirea medicației cu diuretice (326), ca și de anastomozele porto-cave chirurgicale, practicate în sindromul hipertensiunii portale.

Patogeneza acestui sindrom fiind complexă (226), rezultă că și terapia va trebui să se adreseze verigilor patogenetice care determină și întrețin tabloul clinic, biochimic și bioelectric al bolii. Tratamentul va trebui să țină seama și de faza evolutivă a bolii.

Cu tot arsenalul terapeutic, la care se face apel astăzi în salvarea comelor hepatice, rezultatele rămân nesatisfăcătoare. Se pot obține numai remisiuni temporare, deoarece totul este în funcție de starea funcțională și capacitatea de regenerare a ficatului.

În stadiul de encefalopatie portală, terapia cuprinde o serie de măsuri cu caracter general și altele cu caracter special.

1. Măsuri terapeutice cu caracter general

Dacă în formele de ciroze hepatice ascitogene, hiposerinemia necesită un aport protidic crescut, care se realizează printr-un regim hipercaloric și cu hidrolizate de proteine, în stadiul de encefalopatie portală proteinele vor fi limitate la nu-

mai 40 g./24 ore (109), fixarea lor în țesute fiind ajutată cu doze mici de anabolizante.

Unii autori (225) opiniază mai puțin pentru utilizarea anabolizantelor în tratamentul hepatopatiilor, datorită unor acțiuni defavorabile ce le pot avea asupra spectrului proteic plasmatic.

Glucidele în cantități de 200 g./24 ore vor fi administrate de preferință în seruri intravenoase sau pe sondă duodenală, împreună cu potasiu câte 1,5 g./l. glucoză izotonică (210), (323).

Din măsurile cu caracter general face parte și supravegherea bolnavului din aproape, controlându-se pulsul, febra, tranzitul intestinal, starea ficatului și a sistemului nervos central, diureza, ca și dozarea zilnică a amoniacului sanguin, a rezervei alcaline, a electroliților și a bilirubinei serice.

2. Măsuri terapeutice cu caracter special

Ele vor viza în primul rând factorii declanșatori ai encefalopatiei portale, care, de fapt, sînt consecințele hipertensiunii portale (218). Printre aceștia, un rol deosebit de important îl joacă hemoragiile varicelor esofagiene, care antrenează o hiperamoniemie și anemie cu hipoxie a centrilor cortico-subcorticali; ascita, care favorizează hipoventilația cu desaturația arterială a oxigenului și spolierea organismului de proteine și electroliți și, în sfîrșit, splenomegalia cu hipersplenismul, factor de autoîntreținere a proceselor imunologice din cursul hepatitei cronice și cirozei hepatice.

Totodată, se va acționa la nivelul ciclului ureogenetic al lui Krebs-Henseleit cu medicamente, care au o acțiune substitutivă (224) și, în unele cazuri, se va face sedarea bolnavului.

a) Hemoragia digestivă

În afara faptului că pune în pericol imediat viața ciroticului, este o sursă permanentă de creștere a amoniacului sanguin.

Într-un procent de 1,8—20% din cazuri, ea poate fi determinată de asocierea unui ulcer gastro-duodenal la o ciroză și, în acest caz, atitudinea terapeutică, care se impune, este

intervenția chirurgicală, în măsura în care starea funcțională a ficatului o permite.

În cazul unei hemoragii provenite de la nivelul varicelor esofagiene, este necesară o strînsă colaborare între internist și chirurg (218).

Pentru ca hemoragia să nu fie fatală bolnavului, se vor putea utiliza sonde cu balon, droguri hemostatice, ligatura varicelor esofagiene, cu eficacitate temporară, sau refrigerația gastrică, cu rezultate îndoielnice (313).

Există două tipuri de sonde cu balon. Cea mai utilizată este sonda Blackemore, care are două balonașe, unul gastric, altul esofagian, care se mențin umflate timp de 48 ore pe cardia și esofag. Sonda Linton, utilizată mai rar, are un singur balonaș mai voluminos, care poate opri hemoragia esofagiană și a varicelor marei tuberozități gastrice.

Medicamentele hemostatice determină o constricție a arterelor făcînd să scadă debitul și apoi presiunea portală, hemoragia oprindu-se datorită colapsului trecător al varicelor esofagiene. Dintre aceste medicamente cel mai adesea folosit este extractul de hipofiză posterioară, care se administrează intravenos în doze de 20 u. în 100 cc. ser glucozat în concentrație de 10%. Deoarece are o acțiune constrictivă asupra coroanelor, este bine ca el să fie administrat la bolnavii spitalizați, avînd posibilitatea unui control electrocardiografic continuu. Totuși, incidentele sînt excepționale, iar rezultatele se pot compara cu cele obținute cu sonde cu balonașe. Octopresina, substanță cu acțiune farmacodinamică asemănătoare, este utilizată mai puțin.

Refrigerația gastrică acționează printr-un mecanism analog extractelor de lob posterior de hipofiză, dar local asupra hemoragiilor ulcerose, cît și asupra rupturilor de varice. Operațiunea cere o aparatură deosebită ce poate fi folosită numai în unele centre de specialitate.

În hemoragiile recidivante se poate recurge la anastomoza ponto-cavă de urgență, dacă starea funcțională a ficatului o permite. Intervenția se poate aplica numai în centrele mari chirurgicale.

În cadrul tratamentului de urgență a hemoragiilor la cirofici se mai intervine, pentru compensarea pierderilor sanguine, prin administrarea de sînge total proaspăt, spălătură sau as-

pirație gastrică a singelui colectat și administrarea de antibiotice pe sondă cu balon, la câte 4 ore, a unui amestec de neomicină (6—8 g/24 ore), în pansament gastric, diluat în apă distilată.

Nu toți autorii sînt pentru transfuzia cu sînge proaspăt, deoarece hemoragia este o problemă de hemodinamică și nu este legată de factorii hemostazei. Este recomandată de unii autori (224), atunci cînd anemia acută pune în pericol viața bolnavului și se va continua pînă cînd maxima va fi adusă la 10 cm. Hg., fără a se depăși această cifră, care ar putea determina o nouă hemoragie.

Efectuarea șunturilor profilactice porto-cave nu este recomandată de majoritatea autorilor (218).

Decizia operatorie depinde nu numai de starea funcțională a ficatului, dar și de numărul episoadelor hemoragice deja prezentate de bolnav; nu se operează după un singur episod (313), atitudinea impusă în această situație fiind de expectativă armată.

În fața unor episoade hemoragice recidivate, se decide intervenția cu previziunea prognosticului, ținîndu-se seama de unele elemente clinice și biologice. După Nakache, Hecht și col. (cit. de 313), ca elemente de rău prognostic imediat post operator se citează prezența ascitei, edemele, angioamele stelare, hipoprotidemia, encefalopatia chiar moderată fiind, icterul și decompensarea post-hemoragică.

Prognosticul anastomozei porto-cave în urgență la un cirotic decompensat, ascitic, icteric și encefalopatic este fatal, 100% din cazuri.

Prognosticul anastomozei porto-cave în urgență la un cirotic nedecompensat este încă foarte greu și depinde de diferiți factori: cantitatea de sînge transfuzat și durata anesteziei. El este statistic situat între 30—40 % mortalitate post-operatorie (116).

Pentru prognosticul îndepărtat, nici un element pre-operator nu permite de a prevedea apariția ulterioară a unei encefalopatii, căci cei cu o stare parenchimotoasă preoperatorie perfectă pot fi expuși ulterior la o alterare a funcțiilor hepatice.

Alegerea anastomozei se face per-operator. Cînd sistemul venos portal este sănătos, cea mai mare parte din autori preferă anastomoza porto-cavă termino-laterală, aceea care se trombozează mai puțin.

În splenomegalii, în special atunci cînd există o venă splenică de calibru mare, intervenția aleasă este splenectomia cu anastomoză splenorenală. După Hecht și col. (cit. de 313), riscul post-operator în acest caz este foarte mic.

Anastomoza porto-cavă termino-laterală se poate asocia cu o rezecție parțială a lobului caudat, care, în acest fel, nu poate comprima anastomoza.

Uneori, după o hemoragie digestivă, ciroticul intră în comă datorită scăderii perfuziei hepatice, ca urmare a hemoragiei sau medicației cu hemostatice „ficat de șoc” și hiperamoniemiei paroxistice. Aceasta din urmă poate fi evitată, dacă se aplică o antibioterapie adecvată și evacuarea tubului digestiv. Dar, odată coma instalată, măsurile luate nu mai sînt eficace.

Pentru a accelera tranzitul intestinal și a lupta în acest fel împotriva amoniogenezei intestinale, se utilizează lactuloza. Ea se administrează per os, pe sondă gastrică, cîte 50 ml. la 4 ore, pînă la apariția unei diareei, apoi se reglează posologia pentru a obține scaune moi. Acțiunea lactulozei constă în transformarea, în lumenul intestinului, a amoniacului în ion de amoniu, care nu poate trece bariera intestinală.

Hemoragiile severe, rezultate din ruperea varicelor esofagiene, pot determina hipoxia celulei nervoase care mărește gradul de toxicitate a amoniacului neionizat pentru aceasta.

Instalarea hipoxiei, care diminuează cantitatea de acid adenzintrifosforic de la nivelul creierului și ficatului, va trebui combătută prin administrarea de oxigen hiperbarat mai ales în stările posthemoragice și la ciroticii cu ascită voluminoasă.

Oxigenul hiperbar (O.H.B.), dizolvat în plasmă și prin urmare în lichidele interstițiale, antrenează o creștere a presiunii parțiale a oxigenului din țesute. Modul de acțiune al oxigenului hiperbar pare să fie, pe de o parte, la nivelul creierului, combătînd anoxia celulară și, pe de altă parte, la nivelul ficatului, favorizînd regenerarea sa.

Aubert (cit. de 192) se îndoiește de posibilitatea unei mai bune oxigenări cerebrale prin aceasta. El subliniază acțiunea vaso-constrictivă cerebrală a O.H.B., care determină creșterea amoniacului în țesutul cerebral prin inhibiția sintezei glutaminei. Dimpotrivă, el crede într-o agravare a encefalopatiei

porto-cave și în posibilitatea redeșteptării unei acțiuni virilicide din partea O.H.B.

Dacă hemoragia digestivă este consecința insuficienței hepatice, se va recurge la coagulante de tipul fitomenadionului, coagulen, manetol, trombină per os sau antifibrinolitice de tipul acidului epsilon-amino-caproic, atunci când se constată o fibrinoliză crescută (Trick cit. de 21), (218).

b) Intoxicația amoniacală

Este obiectivul principal asupra căruia trebuie îndreptată atenția, atunci când ne aflăm în fața unei stări precomatoase a hepaticului.

În primul rând, se va combate amoniogeneza intestinală, consecință a hemoragiei digestive, prin efectuarea de clisme înalte, repetate (179), (181) și prin sterilizarea florei intestinale cu antibiotice de tipul neomicinei (57), (309), paramomicinei (249), kanamîcinei (126) sau tetraciclinei, care, pe lângă acțiunea asupra bacteriilor, are și putere inhibitoare selectivă asupra ureazei (26).

Neomicina este larg utilizată datorită acțiunii sale mai specifice și concentrației sale în lumenul intestinal. Este foarte indicată în encefalopatia porto-cavă, mai ales după hemoragii digestive. În timpul comei se administrează prin sondă, fără a depăși doza de 6 g/24 ore, care ar putea fi nefrotoxică sau ar putea determina tulburări auditive.

Pentru a combate amoniogeneza intestinală din cursul encefalopatiei portale au fost utilizate și alte produse, ca acidul acetohydroxamic inhibitor al ureazelor bacteriene, rezine potasice și mai ales lactuloza.

În ceea ce privește *depurația amoniacală*, ea se poate realiza prin administrarea de aminoacizi și prin epurație extracorporeală.

În stadiul precomatos, uneori numai administrarea de aminoacizi poate remite bolnavul, evitându-se instalarea unei come profunde, epurația extracorporeală rămînînd să fie utilizată în extremis.

Aminoacizii intervin în procesul de depurație amoniacală acționînd la nivelul țesuturilor și rinichiului, ameliorînd totodată procesul de ureogeneză. Ei sînt cunoscuți în practica

medicală sub denumirea de multiglutin, conținând glutamat de Ca, Mg. și Na.

Acidul glutamic, introdus în tratamentul encefalopatiei portale de către Walsch (cit. de 107), posedă un efect favorabil asupra hiperamoniemiei. El își exercită acțiunea terapeutică favorabilă datorită rolului său de acceptor și transportor al amoniacului, rezultat în urma insuficienței funcției ureogenetice a ficatului. Influențează, mai puțin evident, starea clinică a bolnavului, neexistând totdeauna un paralelism constant între cifrele amoniemiei și intensitatea tulburărilor neuropsihice ale ciroticilor.

Se administrează intravenos, sub formă de glutamat de sodiu, în doze de 10—20 g/zi în 500 ml. soluție glucozată izotonică. Ca și arginina, el favorizează catabolismul amoniacului, dar la nivele deosebite față de aceasta din urmă. Astfel, acidul glutamic acționează asupra țesuturilor periferice, formînd cu amoniacul glutamina, pe cînd arginina formează din amoniac uree, la nivelul celulei hepatice. Pentru acest fapt, unii preferă arginina în locul acidului glutamic. Sînt autori care recomandă administrarea de doze mari de acid glutamic, ajungînd pînă la 80 g/zi.

N-acetilglutamatul de sodiu este un produs al acidului N-acetilglutamic, care activează formarea de carbamil fosfat din CO_2 , NH_3 și ATP, necesar la sintetizarea citrulinei din ornitină în ciclul Krebs. El acționează în encefalopatia portală prin scăderea amoniemiei, fără ca totdeauna aceasta să corespundă unei ameliorări clinice evidente.

Acidul alfa-cetoglutaric, în calitate de agent al transaminării, participă la metabolismul acizilor aminați formînd acidul glutamic. S-a mai constatat că în cursul decarboxilării oxidative a acidului alfa-cetoglutaric, acidul adenozintrifosforic format constituie o sursă importantă energetică pentru reacțiile metabolice și, îndeosebi, cele legate de detoxificarea amoniacului. Utilizarea acidului alfa-cetoglutaric devine necesară cînd rinichiul și ficatul, din cauza deficienței lor funcționale, nu pot asigura detoxificarea.

El se administrează per os sub formă de alfa-cetoglutarat de calciu în doze fracționate, fiind bine tolerat chiar în cantități relativ mari (7—10 g/zi). Acțiunea sa pare a fi superioară acidului glutamic, deoarece posedă potențialități duble

de eliminare a amoniacului față de acidul glutamic. Diminuarea amoniemiei se obține după un tratament de 8—10 zile. În același scop de depurație amoniacală este utilizată și arginina. Ea sintetizează ureea la nivelul ficatului din amoniac. Intervine în ciclul Krebs ca precursor al ornitinei, fapt pe care l-a demonstrat Lawrance pe cîinii hepatectomizați, la care nu s-a reușit să se micșoreze amoniemia după tratamentul cu arginina. Formată prin combinarea amoniacului și citrulinei, ea se descompune în ornitină care se reintegrează în ciclu și în uree care este eliminată.

Najarian (228) recomandă doze de 25 g. hidrociorură de arginină în soluție 5% sub formă de perfuzii intravenoase, în timp ce alți autori (54), (244), (358) îi contestă eficacitatea.

Stahenan (cit. de 196) a constatat că alcalinizarea crește fixarea electivă în timp a amoniacului pe țesutul cerebral, iar acidifierea mediului interior o scade. În consecință, Cachin (cit. de 181) propune utilizarea clorhidratului de arginină avînd efect acidifiant, în cazurile în care adesea se întîlnește alcaloza. Asocierile cu acidul glutamic și acidul malic, care acționează asupra celor două cicluri, ar trebui să crească efectul; totuși, rezultatele nu sînt satisfăcătoare și majoritatea autorilor cred că arginaza hepatică, necesară stimulării metabolismului argininei, este cauza insuccesului uneori (181).

Acidul aspartic a fost propus în tratamentul encefalopatiei portale de către Laborit (cit. de 181). El acționează asupra ciclului energetic prin intermediul acidului alfa-cetoglutamic care fixează două molecule de amoniac și asupra ciclului ureogenetic crescînd formarea argininei și a citrulinei.

Efectele sale nu au corespuns așteptărilor, dar autorii români bazîndu-se pe studii de histochimie și enzimologie îl recomandă în tratamentul comelor hepatice (181).

Orotatul de lizină, utilizat de Caroli cu bune rezultate în stările de hiperamoniemie, nu a satisfăcut întotdeauna pe alți autori (181).

Alfa-cetoglutaratul de ornitină, nefiind tributar vreunei enzime intrahepatice, s-a dovedit cel mai eficace preparat cu acțiune antiamoniacală. Thomas (313), administrîndu-l parenteral în doze zilnice de cîte 100 g., a obținut remiteri ale bolnavilor din stările grave de encefalopatie hepatică.



În scopul depurării amoniacului se mai recomandă acidul malic și tioctic, biocatalizatori care s-au dovedit că posedă acțiuni favorabile dar trecătoare în tratamentul comelor hepatice.

Leger (195) recomandă la bolnavi cu sindrom cronic, care prezintă simptome persistente ale encefalopatiei portale, colectomia. O astfel de intervenție înlătură procesele de putrefacție bacteriană de la acest nivel, fiind prevenită o nouă comă. Ea trebuie să fie excepțională astăzi, când se dispune de medicamente eficiente pentru a preveni sau vindeca puseul de hiperamoniemie.

De asemenea, se pot face însămînțări ale intestinului cu lactobacilul acidofil, pentru a inactiva acțiunea ureazei și a aminoxidazei intestinale.

Trebuie combătută atât diareea cât și constipația ciroticului, care favorizează dezvoltarea florei microbiene intestinale amoniogene.

Metoda extracorporeală de depurație a amoniacului, prin utilizarea rășinelor schimbătoare de cationi, este cunoscută încă din 1958, odată cu dezvoltarea interesului pentru tratamentul encefalopatiei portale. Metoda s-a dovedit cu bune rezultate, cu remisiuni ale comelor amoniogene, reducând amoniacul sanguin într-un procent de 50—85% (229) și cu o menținere a potasiului sanguin între 4—5 mEq‰.

Instalația acestei metode este simplă, necesitînd doar tuburi, catetere sterile, canule pentru artera radială și vena cubitală și soluțiile Dowex 50×8 schimbătoare de cationi în ciclul sodiului și rășina Amberlită 200 potasică, care poate înlătura hipokaliemia antrenată de perfuziile cu rășini Dowex (229).

L-Dopa, dacă nu are acțiune de depurație a amoniacului sanguin, în schimb, influențează în mod evident starea psihică a ciroticului aflat în comă (157). Dozele de administrare pe cale orală pot varia între 7,5 g. și 12 g./săptămînal. Nu s-au constatat după unii autori (275) modificări ale EEG, dar în cîteva ore bolnavul poate trece din coma carus în coma vigală, *flappingul* dispare în 24—48 ore, hipertonia dispare și conștiința revine. Stimulează diureza hidrică și sodată în primele 48 ore de la administrare (275), dar acțiunea ei este de scurtă durată.

S-ar bănuie că ciroticul are un deficit în dopamina țesutului cerebral, fie că drumul metabolic fenilalanină-tirozină-L-Dopa-dopamină-noradrenalină se găsește blocat mai sus de L-Dopa, fie că dopamina poate fi scoasă din sediul ei cerebral prin amine anormale de origine intestinală (275).

Read Mc Cartbury (cit. de Boudin) afirmă că în encefalopatia hepatică există un consum scăzut de oxigen cerebral, iar ameliorarea clinică se însoțește de creșterea consumului de oxigen. Aceste efecte se datoresc lactulozei și L-Dopa care cresc și raportul oxigen/glucoză, concomitent cu ameliorarea clinică.

c) Ascita cirotică

Rezultat al hipertensiunii portale, hipoproteinemiei și hiperaldosteronismului secundar, participă la instalarea encefalopatiei portale prin mecanismul de hipoventilație, alcaloză gazoasă (304) și desaturația arterială a oxigenului (303). Pe de altă parte, prin evacuările repetate ale lichidului de ascită, spolierea organismului de proteine și electroliți oferă noi factori patogenetici ai instalării sindromului encefalopatiei portale.

Utilizarea diureticelor determină spolierea organismului de potasiu și antrenează o alcaloză hipokaliemică, factor patogenetic care contribuie și el la instalarea comelor diselectrolitice (304).

În aceste situații conduita terapeutică se va adresa perturbărilor volemice, cât și celor hidroelectrolitice.

În hiperaldosteronismul secundar, care reține sodiul și apa, se recomandă o dietă fără sodiu (Buchborn, cit. de 218), sau un regim moderat desodat de 1,50 g. Na (60 mEq/24 ore) (330). După unii autori (330), numai repausul la pat, în special în timpul primelor pusee ascitice, face într-un procent de 10% din cazuri să dispară ascita și edemele. Efectul repausului la pat aduce o ameliorare a irigației renale, cu scăderea secreției reninei și aceea a aldosteronului.

În ciroza hepatică debitul sanguin renal și filtrația glomerulară fiind scăzute, va fi activat mecanismul renină-angiotensină care va crește secreția de aldosteron. În consecință,

pentru ameliorarea circulației renale se recomandă perfuzii cu plasmă, soluții hipertonice de sorbitol și xantine (218).

Uneori, o puncție inițială a ascitei permite reluarea diurezei, scăzând presiunea intraabdominală, presiunea din vena cavă inferioară și vena renală.

În ultimul timp se preconizează în tratamentul ascitei administrarea combinată de diuretice (218), care au posibilitatea de a acționa la nivele diferite ale căilor excretore, obținându-se o acțiune aditivă.

Diurezele mari obținute cu sărurile mercuriale, acetazolamidă sau derivați ai clorotiazidei, sînt însoțite de perturbări volumice și hidroelectrolitice, ajungînd la encefalopatii sau episoade comatoase, de obicei reversibile.

Asocierea spirolactonelor cu acidul etacrinic s-au dovedit un tratament eficace, cu o diureză apoasă și natriurie, kaliemia fiind puțin perturbată.

Acidul etacrinic, acționînd asupra tubului proximal și asupra ramurei ascendente a ansei lui Henlé, inhibă reabsorbția sodiului și crește diureza. Dar și acest diuretic prezintă un inconvenient, acela de a coborî cloremia, rezerva alcalină crescînd; în acest fel, se menține alcaloza metabolică, care crește toxicitatea amoniacului. El poate fi dat în doze mici de 50 mg./zi, în cure discontinue de 4—5 zile sau 1—2 zile (325), fără a determina tulburări digestive și cu un efect destul de bun, în doze mijlocii și mari de 100—200 mg./zi. Deoarece se produce o oarecare hipokaliemie, se preconizează asocierea uneori de potasiu în perfuzii sau administrarea în aceeași perioadă a spirolactonelor în doze de 4 comprimate a 100 mg./zi.

Varey (325), recomandînd tratamentul cu acid etacrinic în cirozele ascitogene, propune următoarea schemă: 3 zile premergătoare cu spirolactone cîte 400 mg./zi + clorură de potasiu 4 g. Următoarele 5 zile, acid etacrinic cîte 1 comprimat a 50 mg./zi împreună cu spirolactone și clorură de potasiu, după care 5—7 zile pauză. Cu acest tratament se poate obține din prima zi o diureză de 3—4 litri, fără vreun dezechilibru electrolitic sau alcalozic.

Triamterenul și amiloridul sînt diuretice ce au acțiune asemănătoare cu a spirolactonelor. Nu determină hipokaliemie și împiedică formarea aldosteronului.

Triamterenul se administrează în doze de 300 mg./24 ore, iar amiloridul, 30 mg./24 ore, timp de 15—20 zile. Modul de acțiune este asupra tubului distal, blocînd schimbul de Na^+ K^+ , antrenînd o natriurie importantă și o kaliurie nesemnificativă. Uneori, pot produce o insuficiență renală funcțională cu azotemie, hiponatremie și mai rar hiperkaliemie, prin scăderea fluxului plasmatic renal.

Cînd acțiunea acestora este redusă, se recurge la spiro lactone în doze pînă la 600 mg./24 ore. Avînd o acțiune de cumulare, ele antrenează o diureză hidroelectrolitică după 2—4 zile de tratament și care se continuă mai multe zile după întreruperea tratamentului. Din aceste motive, unii autori preferă să înceapă tratamentul cu triamteren sau amilorid și recurg la spiro lactone atunci cînd rezultatele obținute cu acestea nu sînt satisfăcătoare.

Unii autori asociază diureticele distale cu diureticele proximale, ca hidroclorotiazidele, acidul etacrinic sau furosemidul. Vesin (329) nu este adeptul acestei metode, deoarece aceasta riscă să antreneze o diureză mare cu accidente hidroelectrolitice, cu pericolul unei insuficiențe renale funcționale. El preferă diureticele cu acțiune asupra tubului distal, care evită riscul depleției de potasiu.

Puncția și evacuarea ascitei se practică tot mai rar, fiind periculoasă, deoarece antrenează o pierdere de proteine, infecții peritoneale, scade volumul plasmatic și stimulează secreția de aldosteron.

Unii autori (329) preferă glucocorticoizii în formele grave de ciroze ascitogene cu hiponatremie, aceștia acționînd în sensul unei diureze hidrice și niciodată nu produc insuficiența renală funcțională.

Insuficiența renală funcțională poate fi terminală sau tranzitorie în cursul evoluției cirozei hepatice. În forma tranzitorie tratamentul va fi aplicat sub controlul zilnic sau la două zile a ionogramei sanguine.

În funcție de variațiile ionogramei și diurezei se vor opri diureticele și se vor reduce lichidele la 1 litru în 24 ore pentru a lupta contra hiponatremiei. Sînt indicate perfuziile cu ser glucozat izotonic și o cantitate mică de insulină (1 u la 5 g. glucoză), la care se vor adăuga, sau nu, citrat sau clorură de potasiu 2—4 g., dacă nu există oligurie, clorură de sodiu sau bicarbonat de sodiu (250), (335).



Perfuzia cu albumină umană desodată ridică presiunea oncotică a plasmei, atrage apa interstițială în spațiul intravascular și mărește volumul plasmatic (330). În lipsa albuminei umane se poate perfuza plasmă, lichid de ascită, ser fiziologic, care măresc tranzitoriu volumul plasmatic și natremia.

Ascita cronică a ciroticilor necesită un regim hiposodat, conținând numai 1 g. Na/24 ore. Diureticele vor fi administrate timp îndelungat cu pauze. O schemă de tratament eficace a fost preconizată de Vesin în felul următor : 4 zile la început spirolactone câte 600 mg./24 ore, continuându-se 4 zile cu triamteren câte 300 mg./24 ore sau amilorid 30 mg./24 ore. Acest tratament prelungit și sub control medical permite ciroticului să-și reia activitatea chiar cu o cantitate mică de lichid, ajungând la un echilibru al stării funcționale hepatice.

d. *Hipersplenismul*

În cazul hipersplenismului la alegerea cazurilor pentru splenectomie se va ține seama de hipergamaglobulinemie care reflectă gradul de participare a splinei în procesul de auto-imunitate, ca și de tabloul hematologic care indică gradul de hipersplenism.

Limitele indicațiilor se vor opri la apariția sindromului hipertensiunii portale (134), deși s-au obținut unele rezultate pe un ficat cu probe funcționale nu prea alterate ; în această situație, splenectomia se poate completa cu o anastomoză splenorenală (218).

e) *Refacerea ciclului ureogenetic Krebs-Henseleit*

Se poate obține cu medicamente ce au o acțiune substitutivă. Dintre acestea se pot utiliza cu rezultate bune hidroлизate de proteine, cunoscute sub diferite denumiri (Roemalinul, Trophysanul, Aminofuzine), care conțin pe lângă arginină, acid malic, acid succinic și o serie de electroliți.

Cercetările de neurochimie au arătat că scăderea de acid gama-aminobutiric (GABA) din creier determină o creștere a excitabilității nervoase. În consecință, administrarea de GABA, ca și a unor mediator chimici ca serotonina (290) sau a unor inhibitori netoxici ai monoaminoxidazelor (244), s-ar dovedi eficace în tratamentul encefalopatiei portale.

f) *Sedarea bolnavului*

Poate fi făcută cu antihistaminice de sinteză (244) și cloral hidrat (11). Barbituricele și opiaceele sînt contraindicate, deoarece ele agravează starea funcțională hepatică. Administrarea a 8 mg. morfină poate determina instalarea comei (294).

g) *Tratamentul comei*

Encefalopatia portală care reprezintă stadiul premergător al comei, de obicei, este urmată în scurtă vreme de instalarea profundă și ireversibilă a acesteia. În această situație, măsurile terapeutice aplicate stadiului de encefalopatie portală pot fi menținute în continuare și completate cu noi metode terapeutice care vin în ajutorul bolnavului.

Asistența medicală acordată comatosului trebuie să fie promptă, iar tratamentul hemoragiilor și depurarea amoniacală vor constitui în continuare obiectivul principal.

Mijloacele terapeutice de bază vor avea drept scop de a aduce o contribuție calorică minimă, de a restabili echilibrul hidroelectric, de a preveni și a corecta tulburările echilibrului acidobazic și de a compensa eventualitatea spolierei hemoragice (192).

Aportul caloric și completarea capitalului protidic consumat prin catabolismul intensificat prin distrugerea metabolică va fi realizat printr-un regim cu 1500—2000 calorii în 24 ore.

Aportul caloric poate fi realizat prin ser glucozat hipertonic care aduce 5600 calorii la 1 litru în perfuzii, asociat cu 10 u. insulină ordinară la 500 ml. ser. Deoarece această metodă determină o pierdere de potasiu, este necesar de supravegheați kaliemia și electrocardiograma și de adăugat potasiu.

Aportul protidic va fi asigurat prin perfuzii cu serumalbumine. Hidratarea bolnavului cu seruri glucozate și perfuziile cu acizii transportori de amoniac trebuie utilizate în doze mai mari.

Perfuziile cu aminoacizi, larg aplicate în tratamentul comelor hepatice amoniogene, prezintă o eficacitate care este totuși contestată de mulți autori (6), (41), (53), (72), (78).

Moretti (224) consideră că administrarea acizilor aminați în terapeutică comelor hepatice este inutilă și că ar fi chiar dăunătoare. El își sprijină afirmațiile pe o serie de fapte clinice și biologice. Astfel, este știut că în cirozele hepatice, o perturbare biochimică importantă este catabolismul protidic intens și continuu, care duce la emaciere. În această situație, se înțelege că prin distrucția permanentă a marilor edificii proteice, ciroticul nu va fi lipsit niciodată de acizi aminați. De asemenea, în coma hepatică a ciroticului se constată o hiperaminoacidemie și o hiperaminoacidurie, care reflectă epuizarea ficatului și perturbarea ureogenezei. Perfuziile cu amino-acizi și arginină nu pot decât să agraveze această stare patologică, supunând ficatul insuficient la o adevărată probă de efort, periculoasă ciroticului.

Restabilirea echilibrului hidroelectrolitic se va face calculând toate pierderile și prin dozări biologice regulate: delta crioscopie, ionogramă sanguină și urinară, rezerva alcalină și pH sanguin.

Tulburările de hidratare vor trebui corijate cu grijă, pentru a se evita o insuficiență renală funcțională. Dacă există o hipovolemie, va fi restabilită masa circulatorie pentru ca filtrația glomerulară să se normalizeze.

Hiponatremia, însoțită de retenția hidrică extraplasmatrică excesivă, va fi tratată cu perfuzii de manitol 10%; hiponatremia și hipovolemia necesită administrarea de soluții de clorură de sodiu hipertonică, bicarbonat și ser glucozat.

Hipokaliemia, întâlnită cu mult mai frecvent decât hiperkaliemia, necesită introducerea de potasiu sub formă de clorură, doza totală zilnică să nu depășească 150—200 mEq., iar ritmul de perfuzie pe o oră să fie de 20—80 mEq (181).

Corectarea perturbărilor echilibrului acido-bazic, care de cele mai multe ori apare în sensul unei alcaloze hipocloremice și hipokaliemice, trebuie să se efectueze sub controlul pH-ului, rezervei alcaline, Na, Ka și Cl sanguin.

Corectarea tulburărilor determinate de sindromul hemoragic necesită anumite măsuri. Hipovolemia ca și deficitul factorilor coagulării din cursul insuficienței hepato-celulare vor fi corijate prin transfuzii cu sânge proaspăt izogrup.

Fibrinoliza va fi combătută cu preparate antifibrinolitice, ca inhibitorul lui Kunitz sau inhibitorul lui Frei (181) sau cu E.A.C.

Caroli (cit. de 181) utilizează în insuficiența hepatică P.P.S.B., destul de costisitor și cu acțiune scurtă de 12—18 ore.

El conține patru factori ai coagulării, absorbiți pe fosfat tricalcic: protrombina, proconvertina, factorul Stuart și factorul antihemofilic B. Se administrează în injecții intravenoase în doză medie de 0,50—1 mg./1 Kg. corp pe zi, cu bune rezultate, având o toleranță bună.

Cînd terapia utilizată nu reușește să remită bolnavul din comă, se poate recurge la o depurație extracorporeală, metodă introdusă în terapia comelor hepatice în 1957, cu indicații limitate mai mult în comele hepatice endogene (82) și care se poate realiza prin mai multe procedee: hemodializă, dializă peritoneală, dializă pe coloană de rezine schimbătoare de ioni.

Hemodializa prin rinichi artificiali poate determina unele efecte favorabile în comele posthemoragice ale ciroticilor, prin eliminarea derivaților azotați din sînge (43), (288). Este preferată aplicarea aparatelor de hemodializă mici, care nu produc tulburări hemodinamice violente și care permit repetarea epurației în tot timpul stării comatoase.

Prin rinichiul artificial deși se înlătură mari cantități de amoniac, nivelul său sanguin scade uneori foarte puțin. Revinerea conștiinței are loc la 12—24 ore după terminarea ședinței de dializă.

În ultimul timp, Sorrentino recomandă aplicarea ficatului artificial, care pe lângă faptul că depurează organismul de unele substanțe rezultate de pe urma insuficienței hepatice, aduce prin intermediul membranei semipermeabile din baia dializantă substanțe hepatotrope necesare restaurării echilibrului homeostazic normal.

Dializa peritoneală are ca principiu spălarea peritoneului cu soluții ce conțin Cl, Na, Ca, Mg, în concentrații asemănătoare celor din sînge, glucoză 10—15‰, K în cantități variabile. Concentrațiile electroliților introduși vor varia după starea hidroelectrolitică a hepaticului.

Prin acest procedeu se obțin scăderi ale amoniacului sanguin, dar manifestările clinice cedează mai greu, deoarece amoniacul din lichidul cefalorahidian este mai puțin influențat.

Avantajul dializei peritoneale față de rinichiul artificial în coma hepatică, constă în simplitatea tehnicii, iar dezavantajele în aceea că rezultatele se obțin mai cu întârziere.

Exsanguinotransfuzia, ca metodă de epurare a produșilor toxici acumulați în organismul ciroticului, are ca principiu înlocuirea parțială sau aproape totală a sîngelui circulant. Este puțin folosită, fiind costisitoare prin cantitățile mari de sînge pe care le necesită. Are avantajul de a elimina substanțele toxice legate proteic, care nu pot fi dializabile și introduce serine, gama globuline și factori de coagulare care sînt deficietari organismului. Poate produce unele accidente toxice prin cantitățile mari de amoniac pe care le aduce sîngele transfuzat și hemoragii severe, atunci cînd heparinizarea sîngelui administrat nu este corectă.

Plasmoferenza, metodă de epurare utilizată recent, are ca principiu separarea plasmei de hematii prin centrifugare în mai multe ședințe, pentru a depura organismul primitor de produșii toxici. Plasma pierdută este înlocuită cu plasma normală care aduce acizi aminați, serum-albumine, factori ai coagulării, obținîndu-se o ameliorare a semnelor clinice și electroencefalografice. Are dezavantajul că necesită o tehnică laborioasă și o aparatură complexă care poate fi folosită numai în centre de reanimare hepatică (271).

Transplantul de ficat poate fi considerat ca o realizare teoretică căci, în practică, survin numeroase complicații post operatorii, ca tulburări de coagulare, suprainfecții secundare și marea problemă a crizelor de rejet (237). El poate deveni o speranță de viitor numai în măsura în care reacțiile imunologice pot fi stăpînite cu ser antilinfocitar (218).

Rezinele schimbătoare de cationi, administrate fie pe cale circulatorie (125), fie pe cale digestivă (363), reușesc în oarecare măsură să scadă amoniemia și să redreseze dezechilibrul.

Circulația încrucișată folosită la om pentru prima dată de Burnell în 1955 (88) este o metodă de epurare a produșilor toxici, aducînd prin sîngele donatorului o serie de factori sîngelui primitorului. Ca principiu, se realizează anastomoze fie de tip arteră-arteră, fie de tip venă-venă, arteră-venă și venă-arteră, fie de tip venă portă-venă-portă, venă femurală-venă femurală. Pe traiectul acestor anastomoze, o pompă specială echilibrează debitele sanguine. Se pot repeta 3 ședințe la interval de 12 ore cu rezultate clinice și biologice satisfăcătoare

(196), (236). Indicațiile ei sînt în insuficiența hepatică gravă de origine endogenă, dar și în cursul encefalopatiei portale se poate folosi pentru a permite organismului să treacă etapa periculoasă a bolii, ulterior urmînd regenerarea parenchimului hepatic (196). Dificultatea metodei constă în aceea că este greu de a găsi de urgență donator izogrup care să aibă ficatul sănătos.

Encefalopatia portală este un stadiu de agravare, un semnal de alarmă pentru instalarea comei hepatice. Terapeutică sa la început se identifică cu a hepatitei cronice și a cirozei hepatice, avînd un caracter profilactic, prevenind evoluția către coma hepatică. Este o terapie de cruțare, de punere în repaus și de regenerare a hepatocitului. Atunci cînd se instalează sindromul neurologic, ea capătă caracter patogenetic și are ca scop înlăturarea factorilor răspunzători de aceste perturbări.

Cunoașterea factorilor patogenetici ai decompensării neuropsihice a hepaticului va face posibilă corectarea unor dezechilibre și va ajuta procesul de regenerare hepatică, temporizînd sfîrșitul fatal al acestei maladii incurabile.

Prin luarea unor măsuri salvatoare, se poate ameliora situația într-un număr mare de come hepatice declarate la cirofici, fără a prevedea o vindecare definitivă.

Măsurile profilactice aduc un aport substanțial teraputicii în sensul că repausul prelungit și respectarea regimului alimentar fac posibilă ameliorarea circulației hepatice, oferind condiții favorabile regenerării hepatice.

De fiecare dată, de cîte ori cercetătorii și-au pus speranțe în descoperirea unui nou medicament pentru tratamentul cirozelor hepatice, nu a întîrziat să se arate deziluzia ineficacității sale, afecțiunea continuîndu-și evoluția spre comă.

De multe ori administrarea unei teraputici inadecvate acestor bolnavi poate precipita instalarea comei. De aceea este bine ca în tratamentul aplicat unui hepatic să ne amintim întotdeauna de adagiul „primum nil nocere deinde salutare” care se potrivește aici mai bine ca în suferința oricărui alt organ.

De multe ori administrarea unei teraputici inadecvate acestor bolnavi poate precipita instalarea comei. De aceea este bine ca în tratamentul aplicat unui hepatic să ne amintim întotdeauna de adagiul „primum nil nocere deinde salutare” care se potrivește aici mai bine ca în suferința oricărui alt organ.

BIBLIOGRAFIE

1. ABELMANN W. H., KRAMER G. E., VERSTRAETEN J. M. : *Arch. Inst. Med.*, 1961, vol. 108, p. 34.
2. ABELMANN W. H., FRANCK N. R., GAENSLER E. A., CUGELL D. W. : *Arch. Inst. Med.*, 1954, v. 93, p. 528.
3. ABELMANN W. H., HUTCHISON J. M. : *Clin. Res. Proc.*, 1956, nr. 4, p. 147.
4. ADAMS R. D., FOLEY J. M. : *A. Res. Nerv. Ment. Dis. Proc.*, Baltimore, Williams-Wilkins, 1953, vol. 32, pp. 198—237.
5. ADAMS R. D., FOLEY J. M. : *Res. Publ. Ass., Nerv. Ment. Dis.*, 1953, vol. 32, p. 198.
6. ALEXANDER R. W., BERMAN E., BALFOUR D. C. : *Gastroenterology*, 1955, vol. 29, p. 711.
7. ALIBERT A., RIGAL M. TH. : *Ann. Biol. Clin.*, 1964, nr. 10—12, p. 1075.
8. AMBERT J. P., PÉCHERY C., CHARPENTIER C., HARTMANN L. : *Ann. Biol. Clin.*, 1966, nr. 1—2, pp. 17—41.
9. AMBERT J. B., PÉCHERY C., LEMUNNIER A., HOUSSET E., HARTMANN L. : *Ann. Biol. Clin.*, 1966, nr. 1—2, pp. 41—50.
10. AMIN J. : *J. Physiol.*, 1954, vol. 126, p. 596.
11. AMMANN R. : *Med. Klin.*, 1960, nr. 4, p. 143.
12. ANDRY R., RISBEC O. : *Ann. Biol. Clin.*, 1966, nr. 1—2, pp. 63—82.
13. ANGERVALL R. și colab. : *Acta endocrinologica*, 1961, 35, p. 467.
14. ARON E., VARGUES R., GROUSSIN P. : *Arch. Mal., App. dig.*, 1962, 51, p. 585.
15. ARSENI C. și colab. : *Morfologia sistemului nervos*, Ed. Med., Buc., 1957, pp. 19—26.
16. AUBERTIN E., AUBERTIN J., WONE CH. : *J. Méd.*, Bordeaux, 1963, 140, p. 1645.

Referent științific : Prof. dr. doc. GH. GALEA
Redactor ; VASILE ȘUVAIALĂ
Tehnoredactor : MIHAI BUJDEI

Apărut 1979. Format 61 × 86/16. Coli tipo. 10.
Bun de tipar la 13. XI. 1978. Tiraj 7850 exemplare.
Editura Junimea, str. Gheorghe Dimitrov nr. 1.
IAȘI — ROMANIA



Tipărit la Întreprinderea poligrafică Iași,
str. Vasile Alecsandri nr. 6.